

Aus der Klinik für Neuroradiologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Bien

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg



Thema: Intrakranielles Stenten bei vertebrobasilären
Stenosen-eine Fallbeobachtung im Langzeitverlauf

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin aus dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Jan-Albert Lübbesmeyer

aus Dormagen

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 30.10.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Bien

1. Korreferent: PD Dr. med. Tackenberg

2. Korreferent: Prof. Dr. med Uhl

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Grundlagen	12
2.1	Historische Grundlagen	12
2.2	Epidemiologie	13
2.3	Risikofaktoren	14
2.4	Anatomische Grundlagen der cerebralen Gefäße	15
2.5	Symptomatik	16
2.6	Therapie	17
2.6.1	Konservative Therapie	17
2.6.1.1	Thrombozytenfunktionshemmung	17
2.6.1.2	Arterieller Hypertonus	18
2.6.1.3	Hyperlipidämie	19
2.6.1.4	Lebensstil	19
2.6.2	Intrakranielle Stentimplantation	20
2.6.3	Perkutane transluminale Ballonangioplastie	21
2.6.4	Bypass-Chirurgie	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Übersicht	23
3.2	Datenerhebung	23
3.3	Patientenkollektiv	24
3.4	Diagnostische Methoden	24
3.4.1	Transkranielle Doppler- und Duplexsonographie	25
3.4.2	Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie	26
3.4.3	Computertomographie und CT-Angiographie	28
3.4.4	Digitale Subtraktionsangiographie	28
3.5	Interventionelle Methodik	29
3.5.1	Präinterventionelles Vorgehen	29

3.5.2	Intervention	30
3.5.3	Postinterventionelles Vorgehen	31
3.5.4	Verschiedene Stentsysteme	31
3.5.4.1	Coroflex® Blue Stent	32
3.5.4.2	Channel® Stent und BOA® Stent	32
3.5.4.3	Wingspan® Stent System mit Gateway Ballon Katheter	32
3.6	Nachbeobachtung	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Patienten	34
4.1.1	Vormedikation	34
4.1.2	Vorerkrankungen	35
4.1.3	Symptomatik	35
4.1.4	Klinik unter forcierter antithrombotischer Medikation . .	36
4.1.5	Klinik vorwiegend hämodynamisch wirksamer Stenosen mit unzureichender Kollateralisierung	37
4.2	Präinterventionelle Diagnostik	37
4.2.1	Lokalisation Stenosen	38
4.2.2	Stenosegrad präinterventionell	38
4.3	Intervention	39
4.3.1	Klinische Fallbeobachtungen	39
4.3.1.1	Patient Nr. 1 (m, 68 Jahre)	39
4.3.1.2	Patient Nr. 2 (m, 61 Jahre)	40
4.3.1.3	Patient Nr. 3 (m, 58 Jahre)	42
4.3.1.4	Patient Nr. 4 (m, 77 Jahre)	44
4.3.1.5	Patient Nr. 5 (m, 50 Jahre)	45
4.3.1.6	Patient Nr. 6 (m, 67 Jahre)	46
4.3.1.7	Patient Nr. 7 (m, 62 Jahre)	48
4.3.1.8	Patient Nr. 8 (w, 57 Jahre)	49
4.3.1.9	Patient Nr. 9 (w, 73 Jahre)	52
4.3.1.10	Patient Nr. 10 (m, 61 Jahre)	53
4.3.1.11	Patient Nr. 11 (m, 69 Jahre)	55
4.3.2	Technische Erfolgsrate	56
4.3.3	Erst-/Zweitintervention	57

4.3.4	Stentsysteme	57
4.3.5	Stenosegrad postinterventionell	58
4.3.6	Komplikationen	58
4.3.6.1	Periinterventionelle Komplikationen	59
4.3.6.2	Nicht-neurologische Komplikationen	59
4.3.7	Postinterventionelle Klinik	60
4.3.8	Bildgebung postinterventionell	60
4.3.9	Medikation postinterventionell	61
4.4	Nachbeobachtung	62
4.4.1	Zeitraum und Nachuntersuchungen	62
4.4.2	Restenosierung	62
4.4.3	Klinischer Langzeitverlauf	63
4.4.3.1	Medikamentös therapierefraktäre Patienten	65
5	Diskussion	66
5.1	Prognose symptomatischer intrakranieller Stenosen	66
5.2	Studiendesign	67
5.3	Patienten	68
5.4	Technische Erfolgsrate	70
5.5	Residualstenosen	70
5.6	Periinterventionelle Komplikationen	71
5.7	Postinterventionelle Bildgebung	73
5.8	Restenosen	74
5.9	Nachbeobachtung und Klinischer Langzeitverlauf	76
5.10	Medikamentös therapierfraktäre Patienten	77
5.11	Hämodynamisch relevante Stenosen mit unzureichender Kollateralisierung	79
5.12	Vergleich therapeutischer Verfahren	80
5.12.1	Medikamentöse Therapie	80
5.12.2	Bypass-Operation	83
5.12.3	Perkutane transluminale cerebrale Ballonangioplastie	84
5.12.4	Intrakranielle Stentimplantation und die SAMMPRIS-Studie	86
5.12.5	Kritik an der SAMMPRIS-Studie	87
5.12.6	Veröffentlichungen über intrakranielles Stenten nach SAMMPRIS	90

5.13 Ausblick	90
6 Zusammenfassung	95
7 Verzeichnis der akademischen Lehrer	97
8 Dank	99
Literaturverzeichnis	100

Abbildungsverzeichnis

4.1	Pat. 1, Prä-Stent	39
4.2	Post Dilatation Pat. 1	40
4.3	Prä Dilatation Pat. 3	42
4.4	Post Dilatation Pat. 3.	43
4.5	Prä Stent Pat. 4	44
4.6	Post Dilatation Pat. 4	44
4.7	Post Dilatation Pat. Nr. 5	45
4.8	Prä Stent Pat. 6	46
4.9	Post Stent Pat. 6	47
4.10	Prä Stent Pat. 7	48
4.11	Post Dilatation Pat. 7	48
4.12	Prä Stent Pat. 8	50
4.13	Nebenbefund Pat. 8	50
4.14	Post Dilatation Pat. 8	51
4.15	Prä Stent Pat. 9	52
4.16	Post Dilatation Pat. 9	52
4.17	Prä Stent Pat. 10	53
4.18	Post Dilatation Pat. 10	54
4.19	postinterventionell Pat. 10	55

Tabellenverzeichnis

4.1	Demographische Daten und qualifizierendes Ereignis der Patienten	34
4.2	Verteilung der Risikofaktoren	35
4.3	Ergebnisse der Intervention	58
4.4	Komplikationen und Outcome nach Intervention; Cfb \approx Coro-flex-blue	60
4.5	Zeitraum, Nachuntersuchungen des behandelten Patientenkollektivs	62
5.1	Übersicht über intrakranielles Stenten nach SAMMPRIS	90

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
ACVB	aorto-koronar-venöser-Bypass
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Arteria vertebralis
CHOP	Chemotherapie-Schema bei malignen Lymphomen
CT	Computertomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
F-French	Größeneinheit
HE	Houndsfield-Einheiten
i.v.	intravenös
IE	internationale Einheiten
INR	international normalized ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PICA	A.cerebelli inferior posterior
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
rt-PA	Alteplase
SSYL VIA	Study Investigators-Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries
T/NK	Zelllymphom
TIA	transitorisch-ischämische Attacke
TOF-MRT	Time of Flight-Magnetresonanztomographie
WASID	The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study Group

1 Einleitung

In den westlichen Industrienationen zählt der zerebrale Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den Malignomen. In etwa 80-83% der Fälle handelt es sich um einen ischämischen Schlaganfall,¹ wobei die Arteriosklerose als die häufigste Ursache von Stenosen und thromboembolischen Gefäßverschlüssen gilt.² Es wird geschätzt, dass 6-29% aller ischämischen Schlaganfälle auf stenotische Läsionen im intrakraniellen Stromgebiet zurückzuführen sind.³ Patienten mit hochgradigen Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, die ca. 70-90% des Lumens einengen,⁴ leiden häufig unter einer rezidivierenden ischämischen Symptomatik. Dieses Patientenkollektiv hat ein hohes Risiko einen invalidisierenden Schlaganfall zu erleiden. Besonders gefährdet sind zudem Patienten, die trotz intensiver thrombozytenaggregationshemmender Therapie eine ischämische Symptomatik entwickeln.⁵ Als Therapiemöglichkeiten bei solchen Hochrisiko-Patienten kommen neben der Erweiterung der medikamentösen Therapie, die operative Bypass-Chirurgie, die Ballonangioplastie und die intrakranielle Stentimplantation in Betracht. Eine spezifische Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen Ereignis besteht bisher nicht. Nach Einführung der intrakraniellen Stentimplantation ergaben erste Fallserien, dass Stentimplantationen im intrakraniellen vertebrobasilären Gefäßnetz technisch erfolgreich durchführbar sind und in einem begrenzten Nachbeobachtungszeitraum gute klinische Ergebnisse lieferten.⁶ Die Möglichkeit einer intrakraniellen Stentimplantation wurde daher als Alternative zu einem medikamentös-konservativen Vorgehen in Betracht gezogen und in der Folge vermehrt durchgeführt. Die Vorteile einer Angioplastie mittels Stent gegenüber einer

¹ Vgl. Mummenthaler/Mattle 2008, S. 108

² Vgl. ebd., S. 124

³ Vgl. Lylyk et al. 2002, S. 1-6

⁴ Vgl. K.Poeck/W.Hacke 2006, S. 176

⁵ Vgl. Thijs/Albers 2000

⁶ Vgl. SSYLIVIA study investigators 2004; Vgl. Lylyk et al. 2002; Vgl. Mori et al. 1998; Vgl. Mori et al. 2000; Vgl. Gomez/Orr 2001; Vgl. du Mesnil de Rochement et al. 2004; Vgl. Levy et al. 2001

alleinigen Ballonangioplastie wurden in einem reduzierten periprozeduralen Risiko für Dissektionen, sowie in einer geringeren Restenoserate im Langzeitverlauf gesehen.⁷

Da bisher nur eine geringe Zahl von Studien über den Langzeitverlauf bei intrakraniell implantierten Stents existieren, wurden die zwischen März 2006 und März 2007 an der Universitätsklinik Marburg in der Abteilung für Neuroradiologie intrakraniell mit Stent behandelten Patienten retrospektiv erfasst. Das Ziel der Studie war, die Patienten im Hinblick auf die technische Erfolgsrate, das klinische Outcome nach der Intervention und die Beurteilung des klinischen Langzeitverlaufs zu analysieren. Von besonderem Interesse ist das Patientenkollektiv, welches trotz aggressiver medikamentöser Therapie eine progrediente ischämische Symptomatik entwickelte.

⁷ Vgl. Marks et al. 2005; Vgl. Mori et al. 1998; Vgl. Clark et al. 1995

2 Grundlagen

2.1 Historische Grundlagen

Der Begriff Stent stammt von Charles Stent (1845-1901), einem englischen Zahnarzt, der ursprünglich eine Abdruckform für Mundhöhle und Zähne entwickelte. Später wurde der Begriff definiert als aufdehbare Metallspirale, die über einen Katheter in den Körper eingebracht werden kann.¹ Das Konzept der intravasculären Stentimplantation führte 1912 der Nobelpreisträger Alexis Carrel ein. Er beschrieb Versuche, bei denen mit Paraffin behandelte Glas- oder Metallröhrchen in die thorakale Aorta eines Kaninchen eingeführt wurden.² Charles Dotter und Melvin Judkins schlugen 1964 das intravaskuläre Stenten als Therapieoption bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor.³ Diese sehr frühen Stents waren relativ klein und obwohl sie direkt nach der Implantation offen blieben, wurde später häufig über Lumeneinengungen innerhalb des Stents und Dislokationen berichtet. In den frühen Achtzigern berichtete Dotter über weitere Arbeiten mit modifizierten Stents. Bei den Arbeiten nutzte er eine Nickel-Titanium (Nitinol)-Legierung als Stentmaterial. Diese neu entwickelten Stents wurden dem Gefäß angepasst und blieben bis zu vier Wochen nach Implantation offen.⁴ Die klinische Weiterentwicklung von Stents kam letztendlich durch den Ruf nach einer Verbesserung der koronaren Ballonangioplastie zustande. Diese lieferten unzufriedenstellende Ergebnisse, da häufig ein akuter Verschluss oder eine Restenose des behandelten Gefäßes zu beobachten war. Palmaz führte 1985 das Konzept der ballon-expandierenden Stents ein.⁵ Zwei Studien lassen sich dabei als wegweisend bezeichnen, einmal die Benestent Study in Europa und die Stent Restenosis Study in Nordamerika. Beide berichteten über eine geringere Inzidenz von koronaren Restenosen nach erfolgter Ballonangioplastie mit Sten-

¹ Vgl. Palmaz 1992

² Vgl. Ruygrok/Serruys 1996

³ Vgl. Dotter/Judkins 1964

⁴ Vgl. Dotter et al. 1983

⁵ Vgl. Palmaz et al. 1985

timplantation als mit der Ballonangioplastie alleine. Diese Ergebnisse führten dazu, dass die US Food and Drug Administration die Freigabe für die koronare Anwendung erteilte. Seitdem hat die Zahl der Arbeiten über intravaskuläres Stenten deutlich zugenommen, so dass das Spektrum der Anwendung deutlich erweitert wurde und es heutzutage auch in vielen nicht kardialen Gefäßprovinzen angewandt wird.⁶

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der zerebralen Schlaganfälle wird in Deutschland auf 150-200 pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Von diesen sind 80-85% ischämischen Ursprungs. In 15-20% der Fälle liegt dem Schlaganfall eine Blutung zugrunde. In 6-29% der ischämischen Ereignisse liegt eine intrakranielle stenotische Läsion als Ursache vor. Eine intrakranielle Stenose kann bedingt durch eine hämodynamische Insuffizienz bei fehlender Kollateralisierung bzw. durch thrombembolische Geschehen symptomatisch werden. Ebenfalls können perforierende Arterien durch den Plaque an sich verschlossen werden.⁷ Die Prävalenz von Personen, die mit den Folgen eines ischämischen Schlaganfalls leben müssen, wird in Deutschland mit etwa 700.000 angegeben. Allerdings gibt es große, regionale Unterschiede in der Inzidenz weltweit. So werden Inzidenzraten für die alten Ostblockländer von über 300 pro 100.000 Einwohner genannt. Im Mittelmeerraum hingegen liegt die Inzidenz der ischämischen Schlaganfälle unter dem allgemeinen Durchschnitt.⁸ Das Outcome eines Patienten, der einen ischämischen Schlaganfall erlitten hat, ist abhängig von der Krankheitsursache, dem Alter, dem Grad des Defizits und den Begleiterkrankungen.⁹ Jedoch hat sich die Prognose gerade im Vergleich zu früher erheblich verbessert, besonders bei den Betroffenen unter 80 Jahren. Heutzutage wird die Sterblichkeit eines ischämischen Schlaganfalls mit ca. 10-15% angegeben. Der Anteil der Schwerbehinderten ist gesunken und liegt bei ca. 20%. Etwa 40% der Betroffenen erreichen nach dem Ereignis eine gute Lebensqualität mit gewissen Einschränkungen. In den meisten Fällen kommt es zu neuropsychologischen Funktionseinschränkungen, wie zum Beispiel verminder-

⁶ Vgl. Horowitz/Levy 2005, S. 70 f.

⁷ Vgl. Akins et al. 1998; Vgl. Marzewski et al. 1982; Vgl. Bogousslavsky/Regli 1983; Vgl. Wechsler et al. 1986; Vgl. Craig et al. 1982

⁸ Vgl. K.Poeck/W.Hacke 2006, S. 172

⁹ Vgl. Lindsay/Bone 2004, S. 239

ter Konzentrationsfähigkeit, geringerer Belastbarkeit und Ausdauer. Sofern die dominante Hemisphäre betroffen war, werden zusätzlich Einschränkungen der Wortflüssigkeit und der lexikalischen Fähigkeiten angegeben. Für jeden Patienten, der einen Schlaganfall erlitten hat, gilt ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Schlaganfall. Die Rate ist abhängig von der Ursache, der Kontrolle der Risikofaktoren und der Qualität der Sekundärprophylaxe. Ohne weitere Behandlung liegt die Wahrscheinlichkeit in den nächsten drei Jahren einen weiteren Schlaganfall zu erleiden zwischen 12-15%. Wobei etwa 4% der Rezidive innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Initialereignis auftreten. Dies ist demnach die Zeitspanne, in der der Patient besonders intensiv betreut werden muss. Die Rezidivraten sind jedoch stark abhängig von der Ursache des ischämischen Infarkts. Bei Patienten deren Infarktursache kardiale Embolien bei Vorhofflimmern waren, sind höhere Rezidivraten zu finden, sofern das Vorhofflimmern nicht antikoagulatorisch wird. Dissektionen hingegen als Ursache für einen ischämischen Schlaganfall bergen eine wesentlich niedrigere Rezidivrate.¹⁰

2.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls sind denen für die kardiovaskulären Erkrankungen sehr ähnlich. Zusätzliche Risiken für einen ischämischen Infarkt stellen kardiologische Erkrankungen, wie höhergradige Rhythmusstörungen, Klappenfehler, abgelaufene Infarkte etc. dar, die mit einem erhöhten Embolierisiko einhergehen. Stenotische Läsionen sind bereits wie erwähnt in bis zu einem Viertel der Fälle als Ursache für einen ischämischen Infarkt auszumachen.¹¹ In diesem Zusammenhang spielt der arterielle Hypertonus eine entscheidende Rolle. Bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus erhöht sich das relative Risiko einen ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden um das 4-5 fache.¹² Caplan et al. untersuchten in ihrer Studie 132 Patienten mit einer arteriellen Verschlusskrankheit der A.vertebralis und 109 Patienten mit einem Befall der A.basilaris. Beide Populationen wiesen einen hohen Anteil an Patienten auf, die einen arteriellen Hypertonus hatten. So litten 76% der Patienten mit einer stenotischen Läsion der A.vertebralis und

¹⁰ Vgl. K.Poeck/W.Hacke 2006, S. 172f.

¹¹ Vgl. Lylyk et al. 2002

¹² Vgl. K.Poeck/W.Hacke 2006, S. 174

zwei Drittel der Patienten mit einer Läsion der A.basilaris an einem arteriellen Hypertonus.¹³ Diese Zahlen machen deutlich, dass der Behandlung des arteriellen Hypertonus eine entscheidende Rolle in der Prävention von Schlaganfällen zukommt. Weitere Risikofaktoren für das Entstehen okklusiver Läsionen stellen Alter, Geschlecht, Diabetes und die genetische Disposition zu kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen dar, wie eine familiäre Hypercholesterinämie und eine Hyperhomocysteinämie. Die Schlaganfallrate steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Männern häufiger als bei Frauen. Fettstoffwechselstörungen sind jedoch anders als bei den kardiovaskulären Erkrankungen kein so bedeutender Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls. Beim Diabetes besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Dauer und Ausprägung des Diabetes und dem Auftreten von Schlaganfällen.¹⁴

2.4 Anatomische Grundlagen der cerebralen Gefäße

Die Blutversorgung des Gehirns stützt sich auf vier große extrakranielle Gefäße und ist somit im Unterschied zu anderen Organen nicht von einem einzelnen Gefäß abhängig. Es handelt sich dabei um die rechte und linke A.carotis interna, sowie die rechte und linke A.vertebralis. Die genannten Gefäße bilden zusammen den Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisii), der einen Anastomosenkreis darstellt. Dieser garantiert bei etwaiger Mangelversorgung in einem Stromgebiet, zum Beispiel aufgrund einer Gefäßstenose, eine ausreichende Versorgung durch die kommunizierenden Arterien.¹⁵

Die Vertebralarterien ziehen in ihrem Verlauf, ausgehend von der jeweiligen A.subclavia, durch die Querfortsatzlöcher des sechsten bis zum zweiten Halswirbelkörper, wo sie dann zwischen diesem und dem Okzipitalknochen in den oberen Wirbelkanal eintreten. Anschließend ziehen sie lateral der Medulla oblongata durch das Foramen magnum in die Schädelhöhle hinein und vereinigen sich am unteren Rand der Pons zur A.basilaris. Die A.vertebralis lässt sich ähnlich wie die A.carotis interna in vier verschiedene Abschnitte gliedern:

V1-Segment: Pars prevertebralis – Verlauf vor dem Eintritt in die Wirbelsäule

¹³ Vgl. Caplan et al. 2004, S. 174

¹⁴ Vgl. K.Poeck/W.Hacke 2006, S. 174 f.

¹⁵ Vgl. Trepel 2008, S. 296

V2-Segment: Pars transversaria – Verlauf in den Querfortsatzlöchern der Halswirbelkörper

V3-Segment: Pars atlantica – Verlauf im Atlasbereich

V4-Segment: Pars intracranialis – Verlauf in der Schädelhöhle

Nachdem sich die beiden Vertebralarterien am unteren Rand der Pons zur A.basilaris vereinigt haben, verläuft die A.basilaris ventral der Pons bis zu deren Oberrand und teilt sich dort in die beiden Aa.cerebri posteriores auf.¹⁶

2.5 Symptomatik

Bei Patienten mit einer cerebrovaskulären Insuffizienz im vertebrobasilären Stromgebiet, bedingt durch eine hämodynamisch wirksame hochgradige Stenose kommt es nicht zwangsläufig zu einer Beschwerdesymptomatik. Vielmehr ist es so, dass die arterielle Versorgung durch mögliche Kollateralkreisläufe sehr variabel ist und daraus unterschiedliche Beschwerdebilder resultieren können. Bei Zirkulationsstörungen werden flüchtige Durchblutungsstörungen von dauerhaften Störungen der Blutversorgung unterschieden. Eine flüchtige Durchblutungsstörung wird als TIA bezeichnet. Der Begriff beschreibt einen Zustand, bei dem die Symptome nicht länger als 24 Std. anhalten. Davon abzugrenzen ist der vollendete ischämische Insult mit bleibenden Schäden des Hirnparenchyms und entsprechend der geschädigten Region bleibenden neurologischen Defiziten. Jedoch ist der Übergang zwischen einer transitorisch-ischämischen Attacke zum manifesten Infarkt mit persistierenden Defiziten fließend.¹⁷

Die relativ große Variabilität der Gefäße im vertebrobasilären Stromgebiet kann dazu führen, dass es zu unterschiedlichsten Symptomkomplexen bei stenosierenden Gefäßprozessen kommen kann. Häufig lassen sich jedoch bei hämodynamisch wirksamen Stenosen des hinteren Kreislaufs allgemeine Beschwerden wie Schwindel, Ohrgeräusche, Gleichgewichtsstörungen, Sehstörungen, Lähmungen und Sensibilitätsstörungen, sowie eine bulbäre Symptomatik mit Dysarthrie und Dysphagie finden. In vielen Fällen kann die Beschwerdesymptomatik auch nur einseitig auftreten, wenn nur einzelne Abgänge des vertebrobasilären Gefäßnetzes stenosiert sind.

¹⁶ Vgl. ebd., S. 298 f.

¹⁷ Vgl. K.Poeck/W.Hacke 2006, S. 178f.

2.6 Therapie

2.6.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie im Rahmen der Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse bei hochgradigen arteriosklerotischen Veränderungen des intrakraniellen Stromgebiets umfasst mehrere Aspekte. An dieser Stelle soll ein kurzer Überblick über die medikamentöse Sekundärprophylaxe erfolgen.

2.6.1.1 Thrombozytenfunktionshemmung

Die Behandlung von intrakraniellen arteriosklerotischen Veränderungen im Rahmen der systemischen Arteriosklerose beinhaltet eine Medikation mit Acetylsalicylsäure. Initial wurde die präventive Wirkung von Acetylsalicylsäure im Rahmen der Prävention von Myokardinfarkten gezeigt. Bereits 1978 konnte die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure auch bei drohenden ischämischen Schlaganfällen nachgewiesen werden.¹⁸ Acetylsalicylsäure wirkt über die irreversible Hemmung der Cyclooxygenase I und II. Mehrere Studien konnten den Nachweis einer Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse bei intrakraniellen arteriosklerotischen Läsionen belegen.¹⁹ Als Dosierung zur Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse werden Tagesdosen zwischen 50 mg und 325 mg pro Tag genannt.²⁰ Bei höheren Dosierungen nimmt das Risiko einer schwerwiegenden Blutung zu.²¹

Eine weitere Möglichkeit stellt die Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol dar. Dipyridamol entfaltet seine Wirkung über verschiedene molekulare Mechanismen und hemmt unter anderem die Thrombozytenaggregation. Zwei große randomisierte Studien (ESPRIT, ESPS-2) ergaben, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention von ischämischen Insulten überlegen ist. Acetylsalicylsäure wurde in einer Dosierung von 2 x 25 mg verabreicht, Dipyridamol in einer Dosierung von 2 x 200 mg täglich. Die Blutungskomplikationen der Kombinationstherapie waren laut der ESPRIT-Studie mit der Monotherapie vergleichbar.²²

¹⁸ Vgl. The Dutch TIA trial Trial Study Group 1991

¹⁹ Vgl. Farrel et al. 1991; Vgl. The SALT Collaborative Group 1991

²⁰ Vgl. Albers et al. 2001; Vgl. Chimowitz et al. 2011b

²¹ Vgl. The Dutch TIA trial Trial Study Group 1991

²² Vgl. Diener et al. 1997; Vgl. The ESPRIT Study Group 2006

Clopidogrel stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Thrombozytenaggregation zu hemmen. Unter Clopidogrel kommt es zu einer Hemmung des Adenosindiphosphat-Rezeptors, so dass die Adenosindiphosphat-Rezeptor vermittelte Thrombozytenaggregation gehemmt wird. In einer großen Studie (CAPRIE) wurde Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg pro Tag bei Patienten mit ischämischen Insulten, Myokardinfarkt und peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt und gegen Acetylsalicylsäure getestet. Es ergab sich über alle Patientengruppen hinweg eine signifikante Reduktion von ischämischen Ereignissen bei identischen Raten an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. In einer Subgruppenanalyse ergab sich jedoch bezüglich der Sekundärprävention ischämischer Insulte kein Vorteil von Clopidogrel gegenüber Acetylsalicylsäure. Aus diesem Grund wird Clopidogrel nur bei den Patienten empfohlen, die Acetylsalicylsäure nicht vertragen.²³ In der MATCH-Studie wurde die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber einer Monotherapie mit Clopidogrel bei Patienten nach einem ischämischen Insult getestet. Dabei war die kombinierte Medikation der Monotherapie mit Clopidogrel in der Prävention ischämischer Insulte nicht überlegen, vielmehr ergab sich eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen.²⁴ Eine weitere Studie (CHARISMA) untersuchte bei dem gleichen Patientenkollektiv die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. Auch dabei konnte kein Vorteil der kombinierten Medikation gegenüber der Monotherapie festgestellt werden, jedoch traten erneut vermehrt Blutungskomplikationen auf.²⁵ Daher gilt die dauerhafte Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel gegenüber einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel als nicht überlegen.

2.6.1.2 Arterieller Hypertonus

Die arterielle Hypertonie stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls bzw. für das Auftreten eines Schlaganfall-Rezidivs dar. In der Behandlung des arteriellen Hypertonus stellen die ACE-Hemmer in Kombination mit einem Diuretikum die effektivste Möglichkeit dar, das Risiko eines erneuten ischämischen Ereignisses zu reduzieren. Der Effekt der Risikoreduktion für ein erneutes cerebrales Ereignis konnte auch bei Nicht-Hypertonikern nachgewiesen

²³ Vgl. CAPRIE Steering Committee 1996

²⁴ Vgl. Diener et al. 2004

²⁵ Vgl. Bhatt et al. 2006

werden.²⁶ Für die Einstellung des arteriellen Hypertonus gilt ein Zielbereich zwischen 120 und 140 mmHg systolisch. Erhöhte Werte - ab 140/90 mmHg - gehen mit einem erhöhten Rezidivrisiko für ein ischämisches Ereignis einher, Werte unter 110/70 mmHg führen zu einem gering erhöhten Mortalitätsrisiko.²⁷

2.6.1.3 Hyperlipidämie

Die Behandlung der Hypercholesterinämie mit Simvastatin 20 mg führt zu einer Risikoreduktion von ca. 25% für Schlaganfälle im Vergleich zu Placebo. Der Effekt ist unabhängig vom Ausmaß der Cholesterinsenkung und dem initialen Cholesterinwert.²⁸ Zudem führt die Cholesterinsenkung zur Risikoreduktion von anderen vaskulären Ereignissen. Die SPARCL-Studie ergab für Atorvastatin in einer Dosierung von 80 mg bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA eine relative Risikoreduktion von 20% für vaskuläre Ereignisse.²⁹ Insgesamt gilt, dass je höher das vaskuläre Risiko des Patienten ist, desto mehr profitieren die Patienten von einer Statintherapie.³⁰ Als Richtwerte für eine Statintherapie gelten - abgeleitet aus den Ergebnissen von kardiovaskulären Untersuchungen - ein LDL-Cholesterin < 100mg/dl. Bisher gibt es keine Evidenz für eine Medikation mit Nicotinsäurederivaten oder Ezetimib bei Patienten nach ischämischem Infarkt oder TIA, so dass der routinemäßige Einsatz nicht empfohlen werden kann.

2.6.1.4 Lebensstil

Unter dem Begriff Lebensstil im Rahmen der Sekundärprävention des arteriosklerotisch bedingten ischämischen Schlaganfalls lassen sich verschiedene Faktoren unterordnen. Dazu gehören die Behandlung des Diabetes mellitus, Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion und Bewegung. Der Diabetes mellitus - sowohl Typ I als auch Typ II - erhöht das Risiko für einen Schlaganfall.³¹ Daher dient eine engmaschige Kontrolle der Blutzuckereinstellung als Sekundärprävention eines ischämisch bedingten Schlaganfalls. Der Nikotinabusus stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die Entstehung bzw. den Progress von arteriosklerotischen Veränderungen

²⁶ Vgl. PROGRESS Collaborating Group 2001

²⁷ Vgl. Ovbiagele et al. 2011

²⁸ Vgl. Heart Protection Study Collaborative Group 2002

²⁹ Vgl. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators 2006

³⁰ Vgl. Goldstein et al. 2008

³¹ Vgl. Tuomilehto/Rastenyte 1999

dar, so dass zur Sekundärprävention ein Nikotinverzicht zu empfehlen ist.³² Weiteren Nutzen kann möglicherweise eine Gewichtsreduktion, bedingt durch körperliche Ertüchtigung und korrekte Ernährung bringen. Die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie liefern Hinweise, dass sich die Modifikation der genannten Risikofaktoren günstig auf die Prognose auswirken könnte.³³

2.6.2 Intrakranielle Stentimplantation

Der Einsatz von Stents im Rahmen flusslimitierender Gefäßstenosen fand erstmals 1987 im Rahmen koronarer Interventionen statt. Dabei handelte es sich um ein selbstausdehnendes Metallgitter, welches in das Zielgefäß implantiert wurde.³⁴ Palmaz entwickelte die Technik fort und führte 1985 das Konzept der ballon-expandierenden Stents ein.³⁵ Somit standen der klinischen Anwendung zwei unterschiedliche Stenttypen zur Verfügung. Zum einen der selbstexpandierende Stent, der sich durch seine hohe Flexibilität auszeichnet. Zum anderen der ballon-expandierende Stent, der je nach Druckapplikation im Größendurchmesser nach Expansion variabel ist.³⁶

Dabei wird meist ein Zugang in der A. femoralis gewählt, um das Kathetermaterial einzuführen. Nach Erreichen der Zielläsion wird der ballon-expandierende Stent in der Stenose platziert und mit einem vordefinierten Druck aufgedehnt. Nach Rückzug des Kathetermaterials verbleibt der Stent in dem vormals stenosierten Gefäßsegment. Im Verlauf kam es zu einer Ausweitung der Indikationen auf andere Stromgebiete, so dass heutzutage unter anderem renale, iliace bzw. cerebrale Stentimplantationen durchgeführt werden.³⁷ Weiterhin ergab sich das protrahiert auftretende Problem der In-Stent-Restenosen, welche erneut zu Ischämien in dem abhängigen Stromgebiet führen können. Das führte zu einer Weiterentwicklung der einzelnen Stentsysteme, so dass es zur Entwicklung von Medikamenten-freisetzenden Stents gekommen ist. Dabei wurde initial vor allem das Immunsuppressivum Sirolimus genutzt, welches antiproliferative und migrationshemmende Effekte auf glatte Muskelzellen ausübt.³⁸ Die SIRIUS-Studie

³² Vgl. Donnan 1989/Vgl. Ovbiagele 2006

³³ Vgl. Derdeyn et al. 2013

³⁴ Vgl. Sigwart et al. 1987

³⁵ Vgl. Palmaz et al. 1985

³⁶ Vgl. ebd.

³⁷ Vgl. Horowitz/Levy 2005, S. 70 f.

³⁸ Vgl. Marx/Marks 2001

konnte nachweisen, dass es sechs Monate nach erfolgter Intervention zu einer Reduktion der Restenoserate von 35,4% bei unbeschichteten Stents auf 3,2% bei mit Sirolimus beschichteten Stentsystemen kam.³⁹

Für den intrakraniellen Einsatz standen zunächst die Stentsysteme zur Verfügung, die bereits in der Kardiologie verwendet wurden. Die Weiterentwicklung der bestehenden Systeme führte zur Einführung von Stents, die speziell für den intrakraniellen Einsatz gedacht waren. Das Wingspan-Stentsystem stellt einen Prototyp dar und ist seit 2005 für den intrakraniellen Einsatz zugelassen. Dabei handelt es sich um einen flexiblen, selbstexpandierenden Stent mit einer hohen Radialkraft. Dieser kann durch seine Flexibilität besonders in verwunden intrakraniellen Gefäßprovinzen eingesetzt werden.

2.6.3 Perkutane transluminale Ballonangioplastie

Erstmalig führte Sundt et al. 1980 eine intrakranielle ballongestützte Angioplastie der A. basilaris durch. Der Zugang erfolgte damals operativ über eine Resektion des Atlasbogens.⁴⁰ Im weiteren kam es zu einer Weiterentwicklung der Technik, so dass ein rein endovaskuläres Vorgehen möglich war. Die Durchführung einer perkutanen Ballonangioplastie stellt eine endovaskuläre Therapieform zur Behandlung stenosierender arteriosklerotischer Gefäßveränderungen dar. Dabei wird ein intraluminal gelegener, aufblasbarer Ballon in dem stenosiertem Gefäßsegment platziert und aufgedehnt. Dadurch kommt es zu einer Aufdehnung des zuvor stenosierten Gefäßsegments mit einer Verbesserung der distalen Perfusion. In vielen Fällen wird der Prozess des Dilatierens wiederholt, um die Reduktion des Stenosegrads zu erhöhen. Dabei kommt es zu Einrissen in der Intima und Media des behandelten Gefäßsegments.⁴¹ In der Folge kommt es zur Ausbildung einer Neointima, die meist eine glatte Oberfläche aufweist, jedoch die Möglichkeit einer flussrelevanten Restenose bietet. Der Prozess der Ausbildung der Neointima ist in den meisten Fällen nach ca. drei Monaten abgeschlossen.⁴²

³⁹ Vgl. Moses et al. 2003

⁴⁰ Vgl. Sundt et al. 1980

⁴¹ Vgl. Horowitz/Levy 2005

⁴² Vgl. Marks et al. 2005

2.6.4 Bypass-Chirurgie

Ein weiteres Verfahren zur Behandlung flussrelevanter intrakranieller Stenosen stellt die Bypass-Chirurgie dar. Dieses Prinzip wurde bereits in den 60iger Jahren angewandt. Dabei kommt es zur Anlage extra-/intrakranieller Bypässe. Im Falle einer flussrelevanten Stenosierung des vorderen Stromgebiets kommt es zur Anastomosierung der A. temporalis superior mit A. cerebri media.⁴³ Für das hintere Stromgebiet wird die A. cerebelli inferior posterior mit der A. occipitalis anastomosiert.⁴⁴

⁴³ Vgl. The EC/IC Bypass Study Group 1985

⁴⁴ Vgl. Ausman et al. 1985

3 Material und Methoden

3.1 Übersicht

In der neuroradiologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums werden seit Jahren endovaskuläre Stentimplantationen durchgeführt. Eine besondere Anforderung stellen die symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenosen dar. Bisher kam es gerade bei den interventionell behandelten intrakraniellen Gefäßstenosen zu keiner zusammenfassenden Nachbeobachtung. Daher wurden in dieser Arbeit die Daten der zwischen März 2006 und März 2007 aufgrund einer symptomatischen Stenose des vertebrobasilären Stromgebiets interventionell behandelten Patienten retrospektiv erhoben und ausgewertet.

3.2 Datenerhebung

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Studie von insgesamt elf Patienten dar, die in dem Zeitraum zwischen März 2006 und März 2007 in der neuroradiologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums aufgrund einer intrakraniellen Stenose des vertebrobasilären Stromgebiets interventionell behandelt wurden. Im Rahmen der Arbeit wurden folgende Daten erhoben - Alter, Geschlecht, medizinische Anamnese, insbesondere mit Hinblick auf ein vaskuläres Ereignis und kardiovaskuläre Risikofaktoren, Beschwerdebild vor der Intervention, klinisches Erscheinungsbild nach der Intervention, Ergebnisse von Laboruntersuchungen, Befunde der bildgebenden Untersuchungen inklusive der dopplersonographischen und angiographischen Untersuchungen der hirnversorgenden Arterien. Die Erhebung der einzelnen Daten erfolgte durch die neurologische bzw. durch die neuroradiologische Abteilung des Marburger Universitätsklinikums. Die Auswertung der Patientendaten erfolgte anhand der elektronischen und der konventionell vorliegenden Patientenakten. Weitere Datensätze stammten aus Arztbriefen und Ambulanzberichten. Ergänzend wurden Datensätze zur Beurteilung des klinisch-

neurologischen Zustandes durch eine telefonische Befragung des behandelnden Hausarztes erhoben.

3.3 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit flossen die Daten von insgesamt elf Patienten, die sich zwischen März 2006 und März 2007 mit einer Schlaganfallsymptomatik in der neurologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums vorstellten. Sobald die eingangs durchgeführte Diagnostik, unter anderem bestehend aus einer MRT/-Angiographie, CT/-Angiographie und Dopplersonographie der hirnversorgenden Gefäße Hinweise für eine symptomatische Stenose des vertebrobasilären Stromgebiets ergab, wurden die Patienten einer diagnostischen kathetergestützten Angiographie in DSA-Technik zugeführt. Im Falle einer angiographisch gesicherten Stenose des vertebrobasilären Stromgebiets wurden die Patienten einem Kolloquium bestehend aus Neuroradiologen und Neurologen vorgestellt. Dort wurde über das weitere Prozedere inklusive der Möglichkeit einer erneuten interventionellen Angiographie mit intrakranieller Stentimplantation beraten. Damit die Möglichkeit eines interventionellen Vorgehens in Betracht gezogen werden konnte, waren bestimmte Kriterien notwendig. Eingeschlossen wurde jeder Patient, der eine symptomatische, hochgradige intrakranielle Stenose arteriosklerotischen Ursprungs im vertebrobasilären Stromgebiet aufwies, deren angiographisch gesicherter Stenosegrad zwischen 70 und 99% lag.

Ausgeschlossen von diesem Eingriff wurden Patienten, die eine angiographisch gesicherte, akute Dissektion des zu behandelnden Gefäßsegments aufwiesen. Ferner wurde Patienten von diesem Eingriff abgeraten, wenn Begleiterkrankungen, wie z.B. eine ausgeprägte Herzinsuffizienz, keine Intervention zuließen.

3.4 Diagnostische Methoden

Alle Patienten mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall erhielten neben einer fachärztlichen neurologischen Untersuchung seitens der neurologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums eine bildgebende Diagnostik, die eine transkranielle Duplexsonographie, eine MRT/-Angiographie oder eine CT/-Angiographie umfassen konnte. In Abhängigkeit der Befunde und bei dem Verdacht auf eine hochgradige Stenosierung des vertebrobasilären Stromgebiets wurde eine digi-

tale Subtraktionsangiographie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt. In dem Fall einer in der diagnostischen Angiographie dokumentierten flussrelevanten Stenosierung, plante man in einer zweiten Sitzung die interventionelle Stentimplantation.

3.4.1 Transkranielle Doppler- und Duplexsonographie

Die farbcodierte transkranielle Doppler- und Duplexsonographie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode und wird zur Beurteilung der extra- und intrakraniellen, hirnversorgenden Gefäße verwendet. Neben morphologischen Informationen bietet sie auch Aufschlüsse über die Hämodynamik. In den meisten Fällen lassen sich die Gefäße zuordnen, allerdings ist die schlechte Untersuchbarkeit distaler Abschnitte der extrakraniellen Gefäße ein Nachteil. Die farbcodierte Duplexsonographie kann auch bei Verwendung eines geeigneten Schallkopfs zur transkraniellen Untersuchung eingesetzt werden.¹ Dieses Verfahren diente uns während des Nachbeobachtungszeitraums neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung als Kontrolluntersuchung zur Beurteilung der mit Stent behandelten Stenosen. Die Beschallung des vertebrobasilären Stromgebiets mittels der farbcodierten Duplexsonographie erfolgte über das median-sagittale nuchale Schallfenster zwischen Okzipitalknochen und Atlas. Dabei lässt sich die distale A.vertebralis in einer Untersuchungstiefe von 70-95 mm darstellen und die A.basilaris in einer Tiefe von 70-120 mm.² Um den möglichen Stenosegrad bestimmen zu können, lassen sich geometrische und hämodynamische Parameter bestimmen. Zur geometrischen Quantifizierung misst man das stenosierte Restlumen am Stenosemaximum. Der Stenosegrad wird dann in einem Verhältnis zu einem Referenzmaß angegeben. Da eine Stenose zu einer Beeinträchtigung der Hämodynamik führt, lassen sich auf diese Weise primäre, sekundäre und tertiäre hämodynamische Auswirkungen finden. Zu den primären Auswirkungen zählt die Strömungsbeschleunigung in der Stenose selbst. So diente als Nachweis einer Stenose > 50% der A.basilaris ein systolischer Spitzenfluss von 140 cm/s. Entsprechend galt für die Vertebralarterien ein Grenzwert von 120 cm/s. Als sekundäre Auswirkung wird bezeichnet, wenn eine erhöhte Pulsatilität vor der Stenose und eine erniedrigte Pulsatilität nach der Stenose vorliegt. Die erhöhte

¹ Vgl. Jansen/Forsting/Sartor 2008, S. 30

² Vgl. ebd., S. 30

Pulsatilität vor der Stenose kommt durch den peripheren Widerstand zustande, wohingegen die poststenotisch, erniedrigte Pulsatilität durch einen Abfall des Perfusionsdrucks bedingt ist. Als tertiäre Auswirkung kann es zum Beispiel zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen kommen. Man teilt die Stenosen in niedriggradig, mittelgradig und hochgradig ein. Von einer niedriggradigen Stenose spricht man, wenn es nur zu einer geringen Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der maximalen Stenose kommt. Mittelgradige Stenosen haben zusätzlich poststenotische Zirkulationsstörungen. Die hochgradigen Stenosen zeichnen sich dadurch aus, dass es zu langstreckigen, hochgradigen poststenotischen Zirkulationsstörungen kommt oder bereits Kollateralkreisläufe ausgebildet sind.³ Die transkranielle Doppler- und Duplexsonographie eignet sich insbesondere zur Primärdiagnostik und für Verlaufskontrollen.

3.4.2 Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie nutzt zur Bilderzeugung ein starkes Magnetfeld, in dem durch Anlegen von Gradientenfeldern unterschiedliche Magnetfeldstärken erzeugt werden. Aufgrund der besseren anatomischen Auflösung ist die MRT der CT in Sachen Infarktdiagnostik, insbesondere beim Nachweis lakunärer oder infratentorieller Infarkte überlegen.

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie erlaubt bereits innerhalb einer Stunde den Infarktnachweis. Die Diffusionsbildgebung beruht auf dem Phänomen, dass sich Wassermoleküle intrazellulär weniger als im Extrazellulärraum bewegen. Das MR-Signal in der Diffusionswichtung wird durch den Diffusionskoeffizienten mitbestimmt, der spezifisch für das untersuchte Gewebe ist. Im Rahmen eines Hirninfarkts tritt bereits nach wenigen Minuten ein zytotoxisches Ödem mit Verschiebung von Wassermolekülen vom Extra- in den Intrazellulärraum. Dadurch sinkt der Diffusionskoeffizient, was zu einem Anstieg der Signalstärke in dem betroffenen Areal führt.⁴

„Die Magnetresonanzangiographie erlaubt eine nichtinvasive Darstellung der Blutgefäße aufgrund der magnetischen Eigenschaften sich bewegender Protonen. Das am häufigsten verwendete Magnetresonanzangiographie-Verfahren ist die TOF-Magnetresonanztomographie (time of flight-MRA). Um einen Kontrast

³ Vgl. ebd., S. 32

⁴ Vgl. ebd., S. 19

zwischen stationärem Gewebe und fließenden Blut zu erzeugen, werden bei einer Gradienten-Echo-Sequenz die Messparameter so gewählt, dass für stationäres Gewebe die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen zur vollständigen Relaxation nicht ausreicht. Dadurch wird nach nur wenigen Anregungen eine Hochfrequenz-Sättigung erreicht, was bedeutet, dass stationäres Gewebe bei jeder Anregung nur wenig Längsmagnetisierung für die erneute Anregung zur Verfügung stellen kann und daher mit entsprechend geringer Intensität abgebildet wird. Innerhalb von Gefäßen fließt jedoch ständig neues, also magnetisch noch ungesättigtes Blut von außen in die angeregte Schicht oder das angeregte Volumen nach. Dadurch tritt der Sättigungseffekt in den Blutgefäßen nur sehr viel geringer ein, so dass die Gefäße signalreich abgebildet werden. Durch turbulenten Blutfluss, wie er zum Beispiel hinter Stenosen oder an Gefäßverzweigungen auftritt, kann es jedoch zur vollständigen Signalauslöschung kommen. Stenosen wirken dadurch oft enger als sie in Wirklichkeit sind, bis hin zur Vortäuschung eines Gefäßverschlusses. Die TOF-Magnetresonanztomographie wird vor allem zur Darstellung der Gefäße des Circulus Willisii verwendet.“⁵ „Um mögliche Flussartefakte zu minimieren, ist es angezeigt, Kontrastmittel zu benutzen. Dieses Verfahren beruht darauf, dass paramagnetisches Kontrastmittel, als Bolus i.v. verabreicht, während des first pass praktisch ausschließlich innerhalb der Gefäße die T1-Zeit herabsetzt. Hierdurch ergibt sich in schnellen, stark T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bildern ein Kontrast zwischen Gefäßen und stationärem Gewebe. Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch, dass Kontrastmittel-Injektion und Sequenzbeginn präzise aufeinander abgestimmt sein müssen, damit die interessierenden Gefäße während der Passage des Bolusmaximums gemessen werden. Die Kontrastmittel-Magnetresonanzangiographie wird in der Neuroradiologie vor allem zur Darstellung der extrakraniellen, hirnversorgenden Gefäße eingesetzt. Mit leistungsstarken MRT-Geräten können mittlerweile auch qualitativ hochwertige zeitaufgelöste Kontrastmittel-Magnetresonanzangiographien angefertigt werden, die neben der anatomischen auch eine hämodynamische Information liefern.“⁶

Vergleichende Untersuchungen zwischen MR-Angiographie und konventioneller Angiographie ergaben in der Detektion von Stenosen im vertebrobasilären Stromgebiet eine Sensitivität der MR-Angiographie zwischen 74 bis 84% und eine Spezifität von 82 bis 93%. Fehleinschätzungen betreffen häufig die Art. carotis in-

⁵ Vgl. ebd., S. 21

⁶ Vgl. ebd., S. 22

terna im Siphonbereich sowie die A. cerebri media.⁷ Zusammenfassend ermöglicht die MR-Angiographie die Diagnostik von intrakraniellen Gefäßveränderungen ohne jedoch eine exakte Darstellung von Morphologie und Topographie zu gewährleisten. Der Vorteil der Untersuchungsmethode liegt in dem nicht-invasiven Charakter. Somit dient die Untersuchung als Screening-Methode und kann als Methode zur Verlaufskontrolle genutzt werden.

3.4.3 Computertomographie und CT-Angiographie

Die Computertomographie dient zur orientierenden Darstellung von abgelaufenen Hirninfarkten bzw. Hirnblutungen. Sie basiert darauf, dass der Wassergehalt eines Gewebes nach einer Infarzierung ansteigt. Eine Zunahme des Gewebswassers um 1% führt zu einer verminderten Röntgenabsorption mit einer darstellbaren Dichteminderung im CT um 2-3 Hounsfield-Einheiten. Mit dem Auge sind erst Dichteminderungen ab 4 Hounsfield-Einheiten erkennbar, worauf die zeitliche Latenz von mindestens zwei Stunden zwischen Infarkt ereignis und Diagnose beruht.⁸

Bei der Spiral-Computertomographie werden Bilddaten lückenlos erfasst. Außerdem läuft die Messung sehr schnell ab. Je höher dabei die Anzahl der Detektorringe ist, desto schneller kann der Untersuchungsbereich erfasst werden. Man kann daher eine CT-Angiographie durchführen, indem man per Druckinjektion i.v. verabreichtes Kontrastmittel im arteriellen oder venösen Schenkel der Hirngefäße unter optimalen Kontrastbedingungen verfolgt. Nach 3 D-Rekonstruktion der Daten unter Anwendung der MIP-Technik entsteht dann ein plastisches Bild der interessierenden Gefäße, etwa der A.basilaris beim Screening nach möglichen Gefäßstenosen. Anders als die Magnetresonanztomographie ist die CT-Angiographie frei von störenden Flussphänomenen, erfordert dafür aber eine rasche Injektion größerer Mengen eines jodhaltigen Kontrastmittels.⁹

3.4.4 Digitale Subtraktionsangiographie

Die transfemorale Katheterangiographie in Digitaler Subtraktionsangiographie-Technik (DSA) ist in der Diagnostik intrakranieller Stenosen den bereits aufge-

⁷ Vgl. Bhadelia et al. 2001; Vgl. Dagirmanjian et al. 1995

⁸ Vgl. John et al. 1997

⁹ Vgl. Jansen/Forsting/Sartor 2008, S. 13

fürten nicht-invasiven Methoden überlegen und gilt daher als „Goldstandard“.¹⁰ Für die Katheter gestützte Angiographie wird nach Punktion der A. femoralis in Seldinger-Technik eine Schleuse eingelegt, über die Katheter zur selektiven Darstellung der einzelnen hirnversorgenden Arterien eingeführt werden. „ Üblicherweise werden von einer Körperregion Bilddatensätze vor und nach intravasaler Kontrastmittelgabe angefertigt. Anschließend werden Bilddatensätze ohne und mit Gefäßkontrastierung voneinander subtrahiert, so dass die statischen Bildelemente der Gefäßumgebung rechnerisch eliminiert werden und nur die von Kontrastmittel durchströmten Gefäße mit unterschiedlichen Signalen bildwirksam werden. Der Stenosegrad der zu behandelnden Läsion wurde dabei wie folgt bestimmt - Messung des Gefäßlumens im Bereich der maximalen Stenose und im angrenzenden, normalkalibrigen Gefäßsegment. Diese Messungen fanden jeweils vor und nach der Implantation statt. Der prozentuale Stenosegrad ist definiert als $(1 - [\text{Diameter im stenotischen bzw. gestenteten Segment}] / [\text{Referenzdiameter}]) * 100$.“¹¹

3.5 Interventionelle Methodik

Das Vorgehen bei der perkutanen transluminalen Ballonangioplastie mit Stentimplantation lässt sich in einen präoperativen, intraoperativen und postoperativen Teil gliedern.

3.5.1 Präinterventionelles Vorgehen

Vor der geplanten intrakraniellen Stentimplantation erfolgte eine Laborkontrolle zur Bestimmung der aktuellen Gerinnungssituation, der Nierenretentionsparameter, der Schilddrüsenwerte sowie eine Kontrolle des Blutbildes. Aufgrund des geplanten endovaskulären Gebrauchs von Fremdmaterial, sprich der Stentimplantation und dem Kathetersystem, besteht ein erhöhtes Risiko für ein thrombotisches Ereignis.¹² Daher leiteten wir eine aggressive thrombozytenaggregationshemmende Medikation mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ein. Falls die zu behandelnde Patientin zuvor Marcumar einnahm, wurde die Marcumargabe drei Tage zuvor unterbrochen und zeitgleich eine Medikation

¹⁰ Vgl. Ley-Pozo/Ringelstein 1990; Vgl. Rorick/Nichols/Adams 1994 Vgl. Röther et al. 1993

¹¹ Vgl. Jansen/Forsting/Sartor 2008, S. 10

¹² Vgl. Qureshi et al. 2000

mit Acetylsalicylsäure 100 mg und Clopidogrel 75 begonnen. Falls Patienten bereits Acetylsalicylsäure einnahmen, wurde drei Tage vor der geplanten Intervention eine Medikation mit Clopidogrel 75 mg eingeleitet. Alternativ konnten die Patienten in dringenden Fällen mit einer Loadingdosis kurz vor dem Eingriff behandelt werden. In so einem Fall bekamen die Patienten 300 mg ASS und 225 mg Clopidogrel verabreicht. Falls es unter der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung zu einem Progress der ischämischen Symptomatik kam, erfolgte bis zur Intervention eine kontinuierliche Heparin-Gabe. Vor dem interventionellen Eingriff wurde jeder Patient über die neuartige Therapiemöglichkeit und deren Risiken ausführlich aufgeklärt. Bei sämtlichen Stentimplantationen wurde direkt vor dem Eingriff die aktivierte partielle Thromboplastinzeit bestimmt und daran adaptiert ein Heparinbolus verabreicht. Die gewünschte aPTT sollte 2-3fach verlängert sein.

3.5.2 Intervention

Die sichere Durchführung einer intrakraniellen Stenosebehandlung mittels Stent setzt voraus, dass zeitgemäße Röntgengeräte zur Verfügung standen. Dazu sollte wenigstens eine Anlage zur digitalen Subtraktionsangiographie der Bildmatrix 512*512 vorhanden sein, wünschenswert ist eine höhere Auflösung und die Möglichkeit des Simultanbetriebs in zwei orthogonalen Ebenen.

Zu Beginn der interventionellen Angiographie wird in Seldinger-Technik eine 5-F bis 8-F-Schleuse in der rechten A.femoralis communis platziert, um den Wechsel vom diagnostischen Katheter auf den therapeutischen Mikrokatheter zu erleichtern. Zur Vermeidung von Thrombenbildung erfolgt eine kontinuierliche Spülung der Schleuse und des Führungskatheters mit einer Spülflüssigkeit bestehend aus 500 IE Heparin pro 500 ml NaCl. Über einen 0,035 Inch messenden Führungsdraht kann der Standardkatheter im Aortenbogen platziert und darüber die supraaortalen Gefäße sondiert werden. Je nach Gefäßmorphologie und Flussgeschwindigkeit gibt es dafür eine Reihe von Katheter- bzw. Sondierungssystemen. Die Systeme bestehen aus einem drehstabilen, vorgeformten Außenkatheter, der bis in das betreffende Segment eingeführt werden kann. Danach wird durch diesen Katheter koaxial ein Superselektivkatheter vorgeschoben. Der Superselektivkatheter besteht aus einem proximalen, drehstabilen Schaft, auf dem ein dünner und weicher Katheter aufgebracht ist. Während den Interventio-

nen wählten die behandelnden Ärzte eine flußabhängige Sondierungstechnik mit dem Magic-Katheter (Balt).¹³ Angiogramme der betreffenden Gefäßprovinzen wurden in road-mapping Technik durchgeführt. Nach einem Katheterwechsel wurde über einen 0,014 Inch messenden Führungsdraht der Stent tragende Ballon-Katheter vorgebracht und in der Stenose platziert. Falls es aufgrund des hochgradig stenosierten Segments nicht möglich war, die zu behandelnde Läsion mit dem Stent tragenden Kathetermaterial zu passieren, wurde eine vorge-schaltete submaximale Ballondilatation durchgeführt. Im Anschluss wurde mit einem vom Hersteller angegebenen Druck der Stent in dem stenosierten Segment implantiert. Die implantierten Stents wurden im Vergleich zum angrenzenden, normalkalibrigen Gefäßsegment unterdimensioniert. Somit wurde keine vollständige Wiederherstellung des Gefäßlumens angestrebt. Nach der Stentimplantation wurden Angiogramme des behandelten Segments erstellt, um die verbleibende Reststenose zu ermitteln und mögliche Strömungsbehinderungen zu detektieren. Dabei wurde der Führungsdraht und der Führungskatheter im angrenzenden Gefäßabschnitt belassen.

3.5.3 Postinterventionelles Vorgehen

Alle Patienten wurden nach dem Eingriff 24 – 48 Std. auf der neurologischen Intensivstation Monitor überwacht. Dies beinhaltete regelmäßige neurologische Untersuchungen. Direkt im Anschluss an die Stentimplantation wurden die Patienten weiter intensiv antikoagulatorisch behandelt. Dies gelang unter Vollheparinisierung für 24-48 Stunden und der kontinuierlichen, täglichen Gabe von ASS 100 mg, sowie Clopidogrel 75 mg. Die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung sollte im Anschluss lebenslang fortgeführt werden. Zudem wurde eine diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungen des Schädels angestrebt, um aktuelle - potentiell durch die Intervention bedingte Infarkte - zu erfassen.

3.5.4 Verschiedene Stentsysteme

Im Rahmen unserer Fallbeobachtung wurden verschiedene Stentsysteme genutzt. So kamen initial Stents wie der Coroflex Blue Stent der Firma Braun zum Einsatz. Diese Systeme wurden bisher für koronare Interventionen genutzt. Bedingt durch die speziellen Eigenschaften des Stentsystems konnte dieser ebenfalls für den

¹³ Vgl. Sartor 1996, S. 268 f.

intrakraniellen Einsatz verwendet werden. Als weitere Stents wurden im Rahmen unserer Fallbeobachtung neben dem BOA Stent, der Channel Stent der Firma Balt verwendet. Der Wingspan Stent mit Gateway Ballon Katheter wurde in einem Fall verwendet.

Im folgenden Abschnitt werden die im Rahmen der Fallbeobachtung genutzten Stentsysteme im Einzelnen dargestellt.

3.5.4.1 Coroflex® Blue Stent

Der Coroflex Blue Stent der Firma Braun ist ein Ballon-expandierender Bare-Metal-Stent der zweiten generation, welcher für eine koronare Intervention vorgesehen ist. Das System besteht aus einer Kobalt/Chrom Legierung. Durch eine hohe Flexibilität des Stent tragenden Systems bedingt durch einen verbreiterten Stentzellenabstand und Montage auf einem vierfach gefalteten Ballon können distale und verwundene stenosierte Segmente erreicht und mit einem Stent versorgt werden. Der Umstand führte dazu, dass durch die erhöhte Flexibilität ein intrakranieller Einsatz ermöglicht wurde.

3.5.4.2 Channel® Stent und BOA® Stent

Der Channel-Stent und der BOA Stent sind Ballon-expandierende Stents der Firma Balt Extrusion, die für die Behandlung von intrakraniellen arteriosklerotisch bedingten Stenosen und intrakraniellen Aneurysmen vorgesehen sind. Durch eine sehr hohe Flexibilität des Stent tragenden Systems ist eine verbesserte neurovaskuläre Navigation möglich. Beide Stentsysteme bestehen aus Platin und sind somit röntgendicht, wodurch eine Lagekontrolle ermöglicht wird. Über eine Ballondilatation kann der einzelne Stent in der Zielläsion platziert werden. Durch ihre hohe Radialkraft, kombiniert mit der Ballondilatation wird das Kollabieren des behandelten Gefäßsegments verhindert.

3.5.4.3 Wingspan® Stent System mit Gateway Ballon Katheter

Seit 2005 ist das Wingspan Stent System mit Gateway PTA Ballon Katheter der Firma Boston Scientific für die Anwendung von therapierferaktären intrakraniellen Stenosen, die mehr als 50% des Gefäßlumens ausmachen, zugelassen. Dabei handelt es sich um einen sehr flexiblen, selbstexpandierenden Nitinolstent mit einer hohen Radialkraft. Aufgrund dieser Eigenschaften ist er besonders geeignet

für Stenosen im distalen intrakraniellen Stromgebiet, die mittels herkömmlicher ballonexpandierender Stentsysteme nicht zu erreichen sind. Das System besteht aus insgesamt zwei Komponenten. Einen Katheter, der am Ende einen Ballon trägt, mit dem die stenosierte Läsion vordilatiert wird. Zum anderen der Stent, der in dem bereits vordilatierten Segment abgesetzt wird und selbstständig expandiert.

3.6 Nachbeobachtung

Der Nachbeobachtungszeitraum betrifft den Zeitraum nach dem stationären Aufenthalt zur intrakraniellen Stentimplantation. In diesem wurden drei bis acht Monate nach der Intervention individualisierte angiologische Verlaufskontrollen sowie eine fachärztliche neurologische Untersuchung angeboten. Bei vorherigem Auftreten von neurologischen Symptomen wurde eine zügige Wiedervorstellung empfohlen. Im weiteren erfolgten die klinischen und angiologischen Verlaufskontrollen in individualisierten Intervallen. Die klinischen Untersuchungen und die transkraniale Dopplersonographie führte ein erfahrener Neurologe aus dem Marburger Universitätsklinikum durch, eine ggfs. weiterführende Bildgebung fand in der neuroradiologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums statt. Bei Verdacht auf eine mögliche Restenose erfolgte eine Katheterangiographie in DSA-Technik oder eine vorgeschaltete MR- bzw. CT-Angiographie. Falls sich dabei der Verdacht auf eine symptomatische Restenosierung bestätigte, wurde eine erneute interventionelle Angiographie angestrebt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Zwischen März 2006 und März 2007 wurden insgesamt elf Patienten mit arteriosklerotisch bedingten Stenosen des vertebrobasilären Stromgebiets im Marburger Universitätsklinikum in der Neuroradiologie mit einem Stent behandelt. Die Altersspanne der behandelten Patienten lag zwischen 50 und 77 Jahren und das mittlere Alter bei 63,3 Jahren. Es zeigte sich eine Häufung des männlichen Geschlechts, so wurden neun männliche und zwei weibliche Patienten interventionell behandelt.

Pat.	Geschlecht	Alter	Vormedikation	qualifizierendes Ereignis
1	m	68	ASS	Infarkt
2	m	61	—	Infarkt
3	m	58	Clopidogrel/Marcumar	Infarkt
4	m	77	ASS	Infarkt
5	m	50	ASS	TIA
6	m	67	ASS	Infarkt
7	m	62	—	Infarkt
8	w	57	ASS	Infarkt
9	w	73	ASS	Infarkt
10	m	61	ASS	Infarkt
11	m	69	ASS	Infarkt

Tabelle 4.1: Demographische Daten und qualifizierendes Ereignis der Patienten

4.1.1 Vormedikation

Die Vormedikation der behandelten Patienten war unterschiedlich, jedoch erhielten insgesamt neun von elf Patienten eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation und/oder eine Marcumartherapie vor dem qualifizierenden ischämischen Ereignis. Zwei Patienten gaben an, keine thrombozytenaggregationshemmende Medikation einzunehmen (Pat. Nr. 2,7). In einem Fall bestand die Vormedikation bei bekannter Salizylatallergie aus Clopidogrel und Marcumar

(Pat. Nr. 3). Insgesamt nahmen acht Patienten bereits ASS als thrombozytenaggregationshemmende Medikation ein.

4.1.2 Vorerkrankungen

Sämtliche Patienten wiesen mindestens eine hochgradige Stenose im vertebro-basilären Stromgebiet auf. Bei neun Patienten (81%) konnte als Risikofaktor für das Auftreten von arteriosklerotisch bedingten Gefäßwandveränderungen ein arterieller Hypertonus ausgemacht werden. Fünf Patienten (45%) wiesen eine Hypercholesterinämie auf, während bei vier weiteren Patienten (36%) von einer generalisierten Arteriosklerose gesprochen wurde. Weitere Risikofaktoren dieser Patientengruppe waren ein Diabetes mellitus (27%), eine Hyperhomocysteinämie (18%), sowie in einem Fall ein Nikotinabusus (9%). In fünf Fällen wiesen die Patienten mindestens drei Risikofaktoren auf.

Pat.	A.Hypert	Hyperchol	Diabetes	Nikotin	Hyperhomocyst	Sklerose
1	X		X			
2	X					X
3	X	X		X		
4	X	X				
5	X	X				
6	X					X
7				X		
8	X	X	X		X	
9	X					X
10						X
11	X	X	X		X	

Tabelle 4.2: Verteilung der Risikofaktoren

4.1.3 Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild der interventionell behandelten Patienten war sehr heterogen. In einem Fall stellte eine transitorisch-ischämische Attacke das auslösende Ereignis dar, in den weiteren zehn Fällen konnte ein ischämischer Schlaganfall als auslösendes Ereignis beschrieben werden. In der Mehrzahl der Fälle präsentierten sich die Patienten mit verschiedenen Symptomen. In einem Fall konnte lediglich eine linkseitige Gesichtsfeldeinschränkung festgestellt werden. Führend war Schwindel, der in neun Fällen auftrat, des weiteren konnten

Sprachstörungen - wie Dysarthrie und eine Aphasie - in sechs Fällen detektiert werden. Vier Patienten präsentierten als auslösende Symptomatik eine Hemiparese, in weiteren vier Fällen zeigten sich Sehstörungen wie z.B. eine Gesichtsfeldeinschränkung oder eine Diplopie. Weitere Symptome umfassten Schluckstörungen, Hypakusis, sowie Somnolenz. Zwei Patienten entwickelten bedingt durch einen körperlichen Lagewechsel eine ischämische Symptomatik mit einer Tetraplegie bzw. einer Hemiparese (Pat. Nr. 4,7).

4.1.4 Klinik unter forcierter antithrombotischer Medikation

In neun von elf Fällen bestand zum Aufnahmezeitpunkt bereits eine antithrombotische Therapie, bestehend aus einer Monotherapie mit ASS und in einem Fall aus einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und Marcumar. Nach dem qualifizierenden ischämischen Ereignis erforderte die Durchführung einer intrakraniellen Stentimplantation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mittels Clopidogrel und ASS. Die Clopidogrel-Medikation wurde entweder drei Tage vor der geplanten Intervention mit einer täglichen 75 mg Dosis eingeleitet oder alternativ konnten die Patienten in dringenden Fällen mit einer Loadingdosis kurz vor dem Eingriff behandelt werden. In so einem Fall bekamen die Patienten 300 mg ASS und 225 mg Clopidogrel verabreicht. In einem Fall bestand bereits vor dem qualifizierenden ischämischen Ereignis bei bekannter Salizylatallergie eine antithrombotische Medikation aus Clopidogrel und Marcumar (Pat. Nr. 3). Somit bestand bei jedem Patienten präinterventionell eine aggressive antithrombotische Medikation.

In insgesamt vier Fällen ergab sich trotz aggressiver antithrombotischer Medikation eine progrediente ischämische Symptomatik. Pat. Nr. 4 entwickelte nach Ergänzung der plättchenhemmenden Medikation um Clopidogrel rezidivierende Hirnstamm-TIAs, die im Verlauf alleine durch das Aufrichten des Oberkörpers auslösbar waren. Pat. Nr. 6 berichtete initial über neu aufgetretene Sehstörungen, die nach Ergänzung der plättchenhemmenden Medikation um Clopidogrel progredient waren. In einem Fall bestand (Pat. Nr. 3) bereits vor dem qualifizierenden ischämischen Ereignis eine aggressive antithrombotische Medikation bestehend aus Clopidogrel und Marcumar. Ein weiterer Patient (Pat. Nr. 10) erhielt bereits eine intrakranielle Stentimplantation in das V4 Segment der linken A. vertebralis. Wenige Wochen nach dem initialen Eingriff kam es unter einer

doppelten Thrombozytenaggregationshemmung zu einem erneuten ischämischen Ereignis. Angiographisch stellte sich eine Stenose distal des bereits implantierten Stents als ursächlich für das erneute ischämische Ereignis dar. Diese Patienten stellen das medikamentös therapierefraktäre Kollektiv dar und erhielten bis zum interventionellen Eingriff eine aPTT gesteuerte kontinuierliche Heparin-gabe.

4.1.5 Klinik vorwiegend hämodynamisch wirksamer Stenosen mit unzureichender Kollateralisierung

Zwei Patienten entwickelten während des stationären Aufenthaltes zur geplanten Intervention eine ischämische Symptomatik, die alleine durch einen körperlichen Lagewechsel ausgelöst werden konnte. Pat. Nr. 4 entwickelte während der diagnostischen Angiographie eine kurzzeitige Hirnstamm-TIA. Angiographisch zeigte sich eine hochgradige Stenose der rechten A. vertebralis im V4-Segment. Nach Einleitung einer Clopidogrel-Medikation konnten im weiteren rezidivierende Hirnstamm-TIAs beobachtet werden, die alleine durch das Aufrichten des Oberkörpers auslösbar waren. Ein weiterer Patient (Nr. 7) entwickelte im Rahmen eines körperlichen Lagewechsels zweimalig eine Tetraplegie mit Blickwendung nach links. Die diagnostische Angiographie ergab eine höchstgradig hämodynamisch relevante Stenose der A.basilaris, die angiographisch kaum darstellbar war.

4.2 Präinterventionelle Diagnostik

Das auslösende Ereignis für die im Verlauf durchgeführte interventionelle Angiographie stellte entweder eine transitorisch-ischämische Attacke oder ein manifester ischämischer Schlaganfall dar. Die initial durchgeführte Diagnostik umfasste eine Schnittbildgebung in Form einer magnetresonanztomographischen oder computertomographischen Untersuchung. Lediglich in einem Fall kam es bei dem Verdacht auf eine Aneurysma assoziierte Symptomatik eingangs lediglich zu einer dopplersonographischen Untersuchung mit einer folgenden diagnostischen Angiographie. Im Rahmen dieser zeigte sich eine behandlungsrelevante Stenosierung der A.basilaris, die für das klinische Erscheinungsbild verantwortlich war. Zusammenfassend kam es in zehn von elf Fällen initial zu einer Schnittbildgebung mittels einer Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie. Dabei

zeigte sich als qualifizierendes Ereignis in zehn Fällen ein manifester Infarkt in dem abhängigen Stromgebiet, in einem Fall kam es zu einer rezidivierenden TIA Symptomatik mit intermittierend auftretender Dysarthrie und Doppelbildern ohne Nachweis eines Infarktareals (Pat. Nr. 5).

Zur Detektion einer möglichen flussrelevanten Stenosesymptomatik diente in acht Fällen eine dopplersonographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße. Drei Patienten wurden direkt einer CT- bzw. MR-Aniographie zugeführt. In sieben Fällen kam es nach erfolgter transkranieller Dopplersonographie zu einer ergänzenden Diagnostik mittels einer CT-/ oder MR-Angiographie. In allen Fällen erfolgte im Anschluss an die genannte Diagnostik eine diagnostische Angiographie und in einer zweiten Sitzung eine interventionelle Angiographie.

4.2.1 Lokalisation Stenosen

Die präinterventionelle Diagnostik ergab insgesamt 28 stenosierende Läsionen. Darin enthalten sind neben Stenosen der intrakraniellen und extrakraniellen, hirnversorgenden Gefäße auch anatomische Normvarianten der hirnversorgenden Gefäße. In drei Fällen konnte eine hypoplastische Vertebralarterie diagnostiziert werden, die bedingt durch eine stenosierenden Prozess der Gegenseite symptomatisch wurde. Bei weiteren drei Patienten konnte eine extrakranielle Abgangsstenose der rechten bzw. linken Vertebralarterie festgestellt werden.

In dreizehn Fällen sprach man sich für die Indikation zur intrakraniellen Stentimplantation aus. Davon betroffen waren in jeweils fünf Fällen die A.basilaris und das V4-Segment der linken A.vertrebralis. In drei Fällen wies die rechte A.vertrebralis hochgradig stenosierende Prozesse im intrakraniellen V4-Segment auf, die eine Indikation zur Stentimplantation darstellten.

4.2.2 Stenosegrad präinterventionell

Der Grad der zu behandelnden Stenose wurde während einer diagnostischen Angiographie in DSA-Technik ermittelt. Im Mittel betrug der Stenosegrad 87,4% (SA 2,64), wobei der Grad der behandelten Stenosen zwischen 74% und 98% variierte.

4.3 Intervention

4.3.1 Klinische Fallbeobachtungen

4.3.1.1 Patient Nr. 1 (m, 68 Jahre)

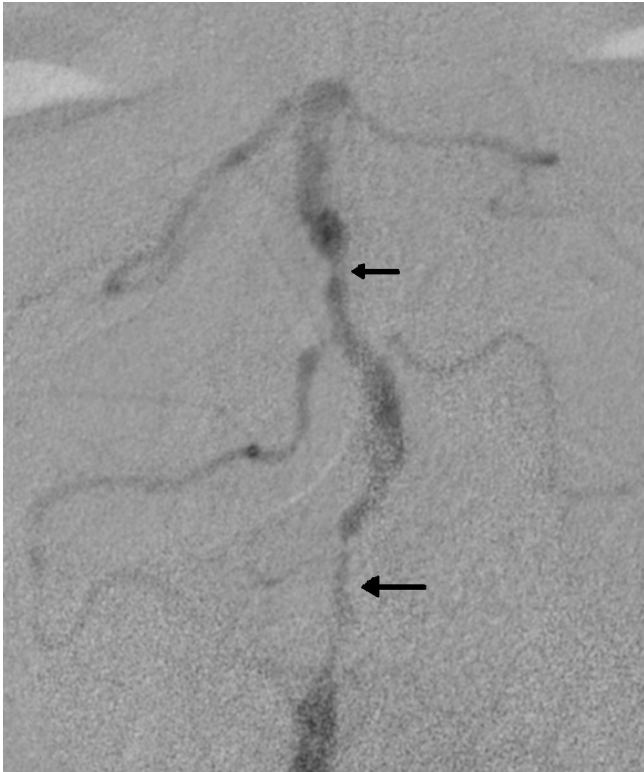


Abbildung 4.1: Gefäßdarstellung vor Stentimplantation, mehrere hochgradige arteriosklerotische Läsionen

Patient Nr.1 wurde wegen seit dem Morgen bestehenden Doppelbildern, Schwindel und Fallneigung nach rechts stationär aufgenommen. Die neurologische Eingangsuntersuchung ergab eine leichte Hemiparese links mit Fallneigung nach links, darüberhinaus konnte eine leichte Hemi- und Standataxie links festgestellt werden.

Die Vormedikation vor dem Klinikaufenthalt beinhaltete unter anderem ASS 100. Bildmorphologisch konnte ein frischer Thalamusinfarkt links, darüber hinaus fragliche Diffusionsstörungen im Cerebellum festgestellt werden. Dopplersonographisch konnte der Verdacht auf eine flussrelevante Stenosierungen der intrakraniellen Gefäße geäußert werden. Angiographisch zeigte sich eine filiforme Stenose der linken A.vertebralis im V4-Segment bei guter Perfusion der A.cerebelli inferi-

or posterior, sowie eine langstreckige Stenose der rechten A.vertebralis, ebenfalls im V4-Segment. Außerdem zeigte sich eine Stenose der A.basilaris. Diese in Kombination mit der gleichzeitig bestehenden Stenose der linken A.vertebralis wurde als Ursache für das Beschwerdebild des Patienten angesehen. In Vorbereitung für die interventionelle Angiographie wurde eine Medikation mit Clopidogrel eingeleitet. Im Rahmen der interventionellen Angiographie konnte neben einem 3,5*11 mm messenden BOA-Stent in die linke A.vertebralis distal des PICA-Abgangs, ein BOA-Stent in die proximale A.basilaris eingebracht werden.

22 Stunden nach der Stentimplantation entwickelte der Patient eine schwere Hemiparese rechts, einen Herdblick nach links, sowie eine Anarthrie. Bildmorphologisch zeigten sich jetzt neben dem bekannten Thalamusinfarkt links, ebenfalls linksseitig ein Posteriorinfarkt, eine Infarzierung des Versorgungsgebietes der A.cerebelli superior rechts, sowie weitere Diffusionsstörungen im Kleinhirn, die dem behandelten Stromgebiet entsprachen. Im weiteren erhielt der Patient ASS und Clopidogrel. Am Ende des Beobachtungszeitraums ergab eine Nachfrage bei dem behandelnden Hausarzt kein erneutes ischämisches Ereignis in dem behandelten Stromgebiet und ein gebesserten klinischen Allgemeinzustand.



Abbildung 4.2: verbleibende arteriosklerotische Veränderung distal der implantierten Stents

4.3.1.2 Patient Nr. 2 (m, 61 Jahre)

Patient Nr. 2 stellte sich mit plötzlich auftretendem Drehschwindel, Gangunsicherheit, Fallneigung nach links und einer Dysphagie in der neurologischen Notaufnahme des Marburger Universitätsklinikums vor. Bei der Aufnahme gab der Patient an, in den Tagen vor dem Ereignis, an rezidivierenden Schwindel- und Kopfschmerzattacken gelitten zu haben. In der klinisch-neurologischen Untersuchung fiel neben dem bereits erwähnten Symptomkomplex ein positiver

Babinski-Reflex links auf. Medikamente seien von dem Patienten bis dahin nicht regelmäßig eingenommen worden. An Vorerkrankungen war bei dem Patienten ein arterieller Hypertonus und eine koronare Herzerkrankung bekannt.

Die Computertomographie am Aufnahmetag deutete lediglich auf eine Angiosklerose hin, wohingegen die angefertigte Magnetresonanztomographie multiple frische Territorialinfarkte der hinteren Strombahn aufzeigte. In der darauf folgenden CT-Angiographie stellte sich eine Abgangsstenose der rechten A.vertebralis dar die linke A.vertebralis wies im V4-Segment eine Hypodensität auf. Dabei wurde der Verdacht auf einen Thrombus geäußert. Zur weiteren Abklärung diente eine diagnostische Angiographie der Kopf- und Halsgefäße in DSA-Technik, die eine 70%ige Abgangsstenose der rechten A.vertebralis, sowie eine weitere 81%ige Stenose im V4-Segment ergab. Die linke A.vertebralis zeigte hauptbefundlich eine 84%ige Stenose im V4-Segment. Aufgrund der links betonten Ischämien empfahl man zunächst eine Versorgung der linken A.vertebralis mittels Stent. Zusätzlich verordnete man dem Patienten die Medikation mit Clopidogrel 75 mg und 100 mg ASS einmal täglich.

Interventionell konnte initial ein 3,0*8 mm Coro-flex-blue Stent in der V4 Stenose der linken A. vertebralis platziert werden. Die abschließenden Angiogramme ergaben eine Reststenose von 22%. Nach sechs Monaten erfolgte eine angiographische Verlaufskontrolle erfolgen, die eine Restenosierung der gestenteten linken A. verebralis auf 54% ergab. Die Abgangsstenose, sowie die Stenose im V4-Segment der rechten A.vertebralis stellten sich unverändert dar. Die Abgangsstenose der rechten A.vertebralis konnte mit einem Coro-flex-blue Stent behandelt werden, die Versorgung der V4 Stenose wurde bei deutlicher Beschwerdebesserung auf einen späteren Zeitpunkt verlegt. Wenige Wochen später gestaltete sich der interventionelle Versuch einer Stentimplantation in das V4-Segment der rechten A. vertebralis frustran, da die bereits interventionell behandelte Abgangsstenose der rechten A. vertebralis nicht passiert werden konnte. Die 54%ige Restenose im bereits gestenteten V4-Segment der linken A.vertebralis stellte sich angiographisch unverändert dar. Bei gebesserten klinischen Allgemeinzustand empfahl man engmaschige dopplersonographische Verlaufskontrollen. Diese ergaben im Verlauf keinen Hinweis auf eine symptomatische Restenosierung.

34 Monate nach erfolgter Intervention stellte sich der Patient notfallmäßig mit einer verwaschenen Sprache, Schluckstörungen und einem beidseitigem Spon-

tannystagmus in der neurologischen Notaufnahme eingeliefert. Die notfallmäßig durchgeführte diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ergab multiple cerebelläre bihemisphärische Diffusionsstörungen, sowie den Verdacht auf eine frische Ischämie im Mittelhirn. Eine CT-Angiographie ergab eine kurzstreckige Tandemstenose im V4-Abschnitt der rechten A.vertebralis und eine kurzstreckige filiforme Stenose im Abgangsbereich der linken A.cerebri posterior bei suffizienter Kollaterallisierung. Die gestenteten Stenosen im V4-Segment der linken A.vertebralis, sowie die mit Stent behandelte Abgangsstenose der rechten A.vertebralis zeigten sich von Kontrastmittel durchflossen. Eine erneute Intervention wurde empfohlen. Zum Ende des Beobachtungszeitraums lagen weitere Ergebnisse und Befunde nicht vor.

4.3.1.3 Patient Nr. 3 (m, 58 Jahre)



Abbildung 4.3: hochgradige, exzentrische Stenose der linken A.vertebralis

Patient Nr. 3 stellte sich, nachdem er synkopiert war, mit Schwindel und Übelkeit in der neurologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums vor. Die klinisch-neurologische Eingangsuntersuchung ergab ein erschwertes Gangbild und eine Fallneigung nach rechts. In einer computertomographischen Untersuchung konnte ein frischer, rechtsseitiger Kleinhirnin-farkt diagnostiziert werden. In der Vorgeschichte ist bei dem Patienten bereits eine Stentimplantation im Abgangsbereich der linken A.vertebralis

aus dem Jahre 2001, ein intermittierendes Vorhofflimmern, ein arterieller Hypertonus, eine Hyperlipidämie, sowie ein Nikotinabusus bekannt. Ausserdem erlitt der Patient 1996 und 2005 ein Myokardinfarkt der jeweils mit einer Stentimplantation behandelt wurde. Die Vormedikation bestand bei bekannter Salizylatallergie aus Marcumar und Clopidogrel.

Eine konventionelle Angiographie ergab hauptbefundlich eine 86%ige Stenose im V4-Segment der linken A.vertebralis, sowie einen proximalen Verschluss der

rechten A.vertebralis mit einer Reperfusion über die rechte A.occipitalis. Zudem konnte der bereits implantierte Stent im Abgang der linken A.vertebralis frei durchströmt dargestellt werden. An gerinnungshemmenden Medikamenten nahm der Patient zum Aufnahmezeitpunkt Clopidogrel und Marcumar ein.

Präinterventionell wurde die Marcumarmedikation pausiert und eine kontinuierliche Heparin-gabe eingeleitet. Im Rahmen der Intervention erfolgte die Implantation eines BOA-Stents in die Stenose des V4-Segments der linken A.vertebralis.

Während der Intervention gab der Patient beim Passieren der Atlasschleife starke Nackenschmerzen an, die jedoch nach erfolgter Passage rasch regredient waren. Die postinterventionellen Angiogramme zeigten ein unauffälliges Flussprofil mit einer residuellen Stenose im behandelten Segment von 19%. Eine postinterventionell durchgeführte diffusionsgewichtete MRT-Untersuchung ergab frische Diffusionsstörungen im linken Kleinhirn, sowie occipital und rechts temporal, die klinisch keine Beeinträchtigung ergaben. Im weiteren erfolgte die erneute Einleitung einer effektiven Marcumartherapie, die Medikation bestand zum Entlassungszeitpunkt aus Clopidogrel und Marcumar. Die Nachuntersuchungen beinhalteten magnetresonanztomographische und dopplersonographische Untersuchungen, die keinen Hinweis auf eine symptomatische Restenosierung ergaben. Klinisch ergab sich kein neurologisches Defizit.



Abbildung 4.4: nach Stentimplantation gut perfundierte li A.vertebralis, A. basilaris

4.3.1.4 Patient Nr. 4 (m, 77 Jahre)



Abbildung 4.5: hochgradige Stenose der rechten A. vertebralis

Pat. Nr. 4 stellte sich Schwindel und einer etwa halbstündigen Episode einer motorischen Aphasie in der neurologischen Ambulanz des Marburger Universitätsklinikums vor. Die neurologische Eingangsuntersuchung ergab eine Hemianopsie rechts, einen Blickrichtungsnystagmus nach rechts, sowie eine fragliche rechte Fazialisparese und Hypakusis. In der Vorgeschichte sind bei dem Patienten ein arterieller Hypertonus, sowie eine Hypercholesterinämie bekannt, die thrombozytenaggregationshemmende Vormedikation bestand aus Acetylsalicylsäure. Eine MRT-Angiographie ergab frühe Diffusionsstörungen im linken Thalamus und rechts cerebellär und den Verdacht auf eine hochgradige Stenose der rechten A. vertebralis. Eine im Verlauf durchgeführte diagnostische Angiographie ergab eine Stenosierung der rechten A. vertebralis im V4 Segment auf 89%.

Während der Angiographie kam es bei dem Patienten zu einer kurzzeitigen Hirnstamm-TIA. Im Anschluss wurde eine Medikation mit Clopidogrel eingeleitet. Im Verlauf entwickelte der Patient rezidivierende Hirnstamm-TIAs mit kompletter Hemiparese rechts, sowie eine Dysarthrie. Allein das Aufrichten des Oberkörpers löste die Symptomatik bei dem Patienten aus. Daher entschloss man sich zur notfallmäßigen Stentimplantation in Intubationsnarkose. Bis zur Durchführung der Intervention bestand eine kontinuierliche Heparin-gabe. Interventionell konnte ein BOA-Stent in der

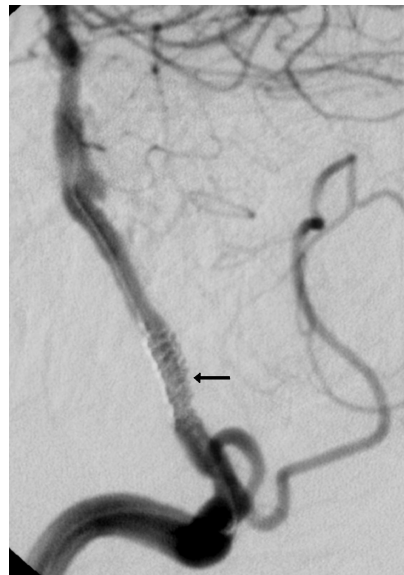


Abbildung 4.6: gestentete Stenose der rechten A. vertebralis im V4-Segment

hochgradigen Stenose der rechten A.vertebralis platziert werden, im Anschluss zeigte sich ein deutlich gebessertes Flussprofil. Die postinterventionell durchgeführte diffusionsgewichtete MRT ergab frische Diffusionsstörungen beidseits in der Pons, in der Medulla links paramedian, sowie links temporal und links occipital.

Klinisch zeigte sich im Anschluss ein regelrechter Befund ohne Hinweis für ein fokol-neurologisches Defizit. Zum Entlassungszeitpunkt bestand die thrombozytenaggregationshemmende Medikation aus ASS 100 und Clopidogrel 75 mg. Die Nachuntersuchungen ergaben keine Hinweise für eine symptomatische Restenose bzw. für ein neurologisches Defizit. Aufgrund eines neu diagnostizierten Vorhofflimmerns wurde eine Medikation mit Marcumar empfohlen, so dass die antithrombotische Medikation zuletzt aus Marcumar und ASS bestand.

4.3.1.5 Patient Nr. 5 (m, 50 Jahre)

Die stationäre Aufnahme des Patienten erfolgte aufgrund einer wechselnden Symptomatik bestehend aus einem Kribbeln in der linken Gesichtshälfte, nebeneinander stehenden Doppelbildern, sowie zwei bis drei Episoden von plötzlich aufgetretener Dysarthrie. Aus der Vorgeschichte ist ein Ponsinfarkt bekannt, seitdem ist ein intermittierend auftretender Schwindel bekannt. An relevanten Risikofaktoren sind bei dem Patienten ein arterieller Hypertonus und eine Hyperlipoproteinämie bekannt, die thrombozytenaggregationshemmende Medikation bestand aus ASS. Die weiterführende Diagnostik ergab keinen manifesten Infarkt, angiographisch zeigte sich eine 74%ige Stenose der rechten



Abbildung 4.7: erfolgreiche Stentimplantation in rechte A.vertebralis

A.vertebralis im V4 Segment. Außerdem stellte sich eine hypoplastische linke

A.vertebralis dar, die sich in der linken A.cerebelli inferior posterior erschöpfte. Vor Durchführung der interventionellen Angiographie wurde eine Medikation mit Clopidogrel begonnen. Interventionell konnte ein BOA-Stent im stenosierten Segment der rechten A. vertebralis eingebracht werden. Die im Anschluss durchgeführten Übersichtsangiogramme zeigten ein verbessertes Flussprofil. Eine diffusionsgewichtete MRT ergab frische punktförmige Diffusionsstörungen beidseits im Cerebellum und eine ältere Läsion links in der Pons. Klinisch ergaben sich keine Hinweise für ein fokal-neurologisches Defizit, insbesondere keine Gesichtsfelddefekte. Nach der Intervention bestand die thrombozytenaggregationshemmende Medikation aus Clopidogrel und ASS. Die im weiteren durchgeführten Nachuntersuchungen ergaben keinen Hinweis für eine flussrelevante Stenose bzw. für ein erneutes ischämisches Ereignis.

4.3.1.6 Patient Nr. 6 (m, 67 Jahre)

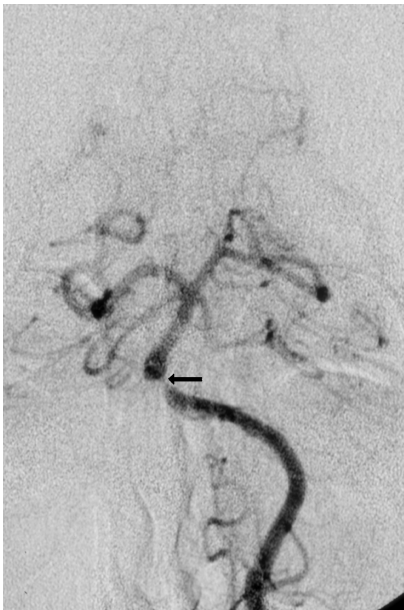


Abbildung 4.8: hochgradige Basilarisstenose

Der Patient stellte sich mit einer seit zwei Wochen bestehenden Visusminderung des linken Auges in der neurologischen Abteilung des Marburger Universitätsklinikums vor. In der Vorgeschichte ist ein Aneurysma der A.carotis interna bekannt, welches zu einer rechtsseitigen Gesichtsfeldeinschränkung führte. Weitere Vorerkrankungen des Patienten sind eine generalisierte Arteriosklerose mit starker koronarer Beteiligung bei mehrfacher Versorgung durch aorto-koronarer-venöser-Bypässe und ein arterieller Hypertonus. Die thrombozytenaggregationshemmende Medikation

bestand aus ASS.

Die neurologische Eingangsuntersuchung ergab bis auf die bereits bekannten Sehstörungen ein unauffälliges Bild. Die Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien ergab neben einer generalisierten Arteriosklerose

keinen pathologischen Befund. Daher sah man die Ursache für die neu aufgetretenen Sehstörungen in einer Größenzunahme des Aneurysmas und empfahl die Durchführung einer diagnostischen Angiographie. Dabei zeigte sich neben eines Größenprogresses des Aneurysmas, eine höchstgradige - 94%ige - Stenose der A.basilaris. Diese wurde in der Folge als Grund für die neu aufgetretenen Sehstörungen gewertet, so dass nach Einleitung einer Clopidogrel-Medikation eine interventionelle Stentimplantation angestrebt wurde. Jedoch gelang aufgrund ausgeprägter sekundärer vaskulärer Veränderungen die Positionierung des Stents nicht, so dass der erste Versuch abgebrochen werden musste. Trotz einer dualen Plättchenhemmung kam es im Verlauf zu einer progredienten Sehverschlechterung, so dass bis zur erneuten Intervention eine kontinuierliche Heparin-gabe eingeleitet wurde. Nach Wechsel des Kathetermaterials konnte ein Coro-flex-blue Stent in der Basilarisstenose platziert werden, die residuelle Stenose betrug 12%, das Flussprofil zeigte normale Perfusionsverhältnisse.

Postinterventionell berichtete der Patient über rückläufige Sehstörungen. Im Anschluss erhielt der Patient eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation aus ASS und Clopidogrel. Eine MRT-Angiographie ergab keine Restenose und es konnten auch keine frischen Infarktgebiete diagnostiziert werden, das Aneurysma zeigte sich größenkonstant. Zum Ende des Beobachtungszeitraums ergab die Auskunft des behandelnden Hausarztes keine neuen ischämischen Ereignisse.



Abbildung 4.9: erfolgreiche Stentimplantation

4.3.1.7 Patient

Nr. 7 (m, 62 Jahre)



Abbildung 4.10: höchstgradige Basilarisstenose, kaum KM-Fluss

Die Aufnahme erfolgte aufgrund einer erstmalig am Vortag akut aufgetretenen Sprechstörung, sowie einer Drehschwindelsymptomatik. In der Vorgeschichte war ein langjähriger Nikotinabusus und ein chronischer Alkoholabusus bekannt. Bei der klinisch-neurologischen Eingangsuntersuchung zeigte sich bis auf eine diskrete Pronation im Armvorhalteversuch rechts mit der subjektiven Angabe eines Schweregefühls ein unauffälliger Befund. An Medikamenten habe der Patient bis zu dem Zeitpunkt nichts regelmäßig eingenommen. Die initiale Computertomographie ergab alte ischämische Läsionen links cerebellär, so dass eine Medikation mit Acetylsalicylsäure eingeleitet

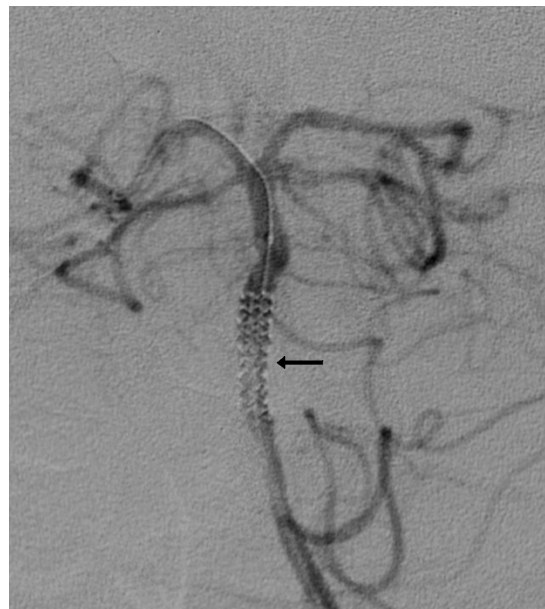


Abbildung 4.11: erfolgreiche Stentimplantation

wurde. Eine noch am gleichen Tag zusätzlich durchgeführte Dopplersonographie ergab den Verdacht auf eine Basilarisstenose. Drei Tage später trat bei dem Patienten beim Lagewechsel zweimalig eine Tetraplegie mit Blickwendung nach links auf. Die nachfolgend angefertigte Magnetresonanztomographie ergab den Befund einer frischen Ponsläsion, sowie frischer Ischämien beidseits im Cerebellum. Die zusätzlich durchgeführte CT-Angiographie zeigte dann eine höchstgradige Basilarisstenose. Die diagnostische Angiographie bestätigte den Verdacht auf eine höchstgradig hämodynamisch relevante Stenose der A.basilaris, die sich angiographisch kaum darstellen ließ. Ausserdem ergab die diagnostische Angiographie eine hochgradige Stenose der linken A.vertebralis im V4-Segment nach dem Abgang der A.cerebellaris inferior posterior.

Bis zur Stentimplantation wurde eine kontinuierliche Heparin-gabe eingeleitet, die plättchenhemmende Medikation wurde durch Clopidogrel mittels einer Loadingdosis von 225 mg direkt vor dem Eingriff ergänzt. Interventionell konnte ein BOA-Stent in der höchstgradigen Basilarisstenose platziert werden. Die residuelle Stenose betrug 12%, die Perfusionsverhältnisse stellten sich regelrecht dar. Die postinterventionelle diffusionsgewichtete MRT ergab neben der bekannten Ponsläsion und den cerebellären Defekten, punktuelle Diffusionsstörungen in der rechten Pons. Die thrombozytenaggregationshemmende Medikation bei Entlassung bestand aus ASS und Clopidogrel.

Die Nachkontrollen inklusive einer diagnostischen Angiographie ergab keine Restenosierung bzw. weitere flussrelevante Stenosierungen. Die telefonische Auskunft des behandelnden Hausarztes am Ende des Beobachtungszeitraums ergab keine neuen ischämischen Ereignisse nach der Stentimplantation.

4.3.1.8 Patient Nr. 8 (w, 57 Jahre)

Die Patientin stellte sich mit rezidivierend auftretenden Synkopen, Gangunsicherheit, sowie Sehstörungen in der neurologischen Ambulanz vor. An Vorerkrankungen ist bei der Patientin ein arterieller Hypertonus und ein Diabetes mellitus Typ II bekannt. Weitere Risikofaktoren sind neben dem bekannten arteriellen Hypertonus und dem Diabetes mellitus Typ II, die bei der Patientin diagnostizierte Hyperlipoproteinämie und Hyperhomocysteinämie.



Abbildung 4.12: langstreckige arteriosklerotische Veränderungen im vertebrobasilären Übergang mit stark eingeschränkter KM-Fluss

Die weitere Diagnostik ergab Infarktgebiete im Kleinhirn linksseitig, sowie im linken Thalamus. Angiographisch konnte eine 91%ige Stenose der A.basilaris oberhalb des Abgangs der A.cerebelli inferior anterior gesichert werden. Zur Vorbereitung auf die geplante intrakranielle Stentimplantation wurde drei Tage vor der geplanten Intervention mit der Einnahme von 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel begonnen. Der erste Versuch einer Stentimplantation wurde aufgrund eines ausgeprägten Kinkings der proximalen A.vertebrales abgebrochen. Unter der doppelten Plättchenhemmung zeigte sich initial eine Besserung des klinisch-

neurologischen Zustands, so dass der erneute Versuch einer Stentimplantation wenige Wochen später geplant wurde.

Dabei konnte nach Wechsel des Kathetermaterials ein Coro-flex-blue Stent in der 91%igen Basilarisstenose platziert werden. Nach der Stentimplantation zeigte sich in der Kontrollaufnahme eine strömungsrelevante Reststenose proximal des platzierten Stents, so dass ein weiterer Coro-flex-blue Stent in der verbliebenen Reststenose platziert wurde. Die Kontrollangiographien zeigten ein normalisiertes Flussprofil im ehemaligen Stenosebereich, die residuelle Stenose betrug 12%. Postinterventionell bestand die thrombozytenaggregations-



Abbildung 4.13: ausgeprägte sekundäre vaskuläre Veränderungen

hemmende Medikation aus ASS und Clopidogrel. Eine diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ergab keine frischen Diffusionsstörungen. Zehn Monate nach der Intervention stellte sich die Patientin dann mit einer intermittierend auftretenden Aphasie und armbetonten Hemiparese rechts in der Neurologie vor. Bildmorphologisch und angiographisch ergab sich kein erneutes Infarktgeschehen bzw. eine flussrelevante Stenosierung.

Die beschriebene Symptomatik trat im Verlauf nicht wieder auf, so dass dopplersonographische Verlaufskontrollen empfohlen wurden. Während des Klinikaufenthaltes der Patientin wurde bei der Patientin ein kutanes T/NK-Zelllymphom diagnostiziert, welches in einem weiteren Klinikaufenthaltes mittels Chemotherapie nach dem CHOP-Schema behandelt wurde. Ein Tag nach dem hämatologischen Klinikaufenthalt stellte sich die Patientin erneut notfallmäßig mit Übelkeit, Erbrechen, verwaschener



Abbildung 4.14: deutliche Stenosereduktion in der A.basilaris

Sprache und Schwindel in der neurologischen Ambulanz vor. Bei progredienter Symptomatik mit zunehmender Vigilanzminderung und Kreislaufinstabilität zeigte sich bildmorphologisch eine Thrombose der gestenteten A.basilaris, welche mittels rt-PA lysiert wurde. Im weiteren bestand eine schwere bulbäre Symptomatik mit schwerer Dysarthrie und Dysphagie. Vier Wochen nach dem Ereignis verstarb die Patientin.

4.3.1.9 Patient Nr. 9 (w, 73 Jahre)



Abbildung 4.15: akuter Verschluss
im zu behandelnden
Segment der linken
A.vertebralis; dicker
Pfeil:li.PICA, dünner
Pfeil: Führungsdraht in
der linken A.vertebralis

Die Patientin stellte sich mit einer akuten Aphasie in der neurologischen Ambulanz des Marburger Universitätsklinikums vor. Bei der Aufnahme stellte sich eine somnolente Patientin mit einer Hemiparese rechts, einer akuten Aphasie, sowie einer Dysphagie vor. An relevanten Vorerkrankungen sind bei der Patientin ein arterieller Hypertonus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit in Stadium II und ein in 2005 durchgemachter Hirninfarkt mit Hemiparese links und inkompletter Remission bekannt. Die bisherige Medikation bestand aus ASS 100.



Abbildung 4.16: nach Stentabwurf;
dicker Pfeil:li. PI-
CA dünner Pfeil: li.
A.vertebralis

Bildmorphologisch konnten Infarktgebiete beidseits im Cerebellum, sowie links occipital und beidseits in den Stammganglien ausgemacht werden. Eine diagnostische Angiographie im Verlauf ergab eine höchstgradige -98%ige - Stenose der linken A. vertebralis im V4 Segment. Nach Einleitung einer ergänzenden Plättchenhemmung mittels Clopidogrel konnte im weiteren ein Coro-flex-blue Stent in der höchstgradigen Vertebralisstenose platziert werden. Im Anschluss zeigte sich ein normalisiertes Flussprofil, die residuelle Stenose betrug 16%.

In einer diffusionsgewichteten MRT-Untersuchung zeigten sich keine neuen Diffusionsstörungen, klinisch ergab sich eine deutliche Beschwerdebesserung. Die antithrombotische Medikation bestand zum Entlassungszeitpunkt aus ASS und Clopidogrel. Nach einer magnetresonanztomographischen Kontrolle, in der kein neues Infarktgeschehen beschrieben werden konnte, lagen keine weiteren Nachuntersuchungen der Patientin vor. Am Ende der Fallbeobachtung ergab die telefonische Auskunft des behandelnden Hausarztes eine Beschwerdeverbesserung der Patientin. Es seien keine frischen ischämischen Ereignisse seit der Stentimplantation aufgetreten.

4.3.1.10 Patient Nr. 10 (m, 61 Jahre)



Abbildung 4.17: langstreckige teriosklerotische Veränderungen

ar-

Der Patient stellte sich mit einer armbetonten Hemiparese rechts, einer Dysarthrie, sowie einer Schwindelsymptomatik in einer peripheren neurologischen Klinik vor. Da es im weiteren Verlauf jedoch zu rezidivierenden TIAs des vertebrobasilären Stromgebiets kam, erfolgte die Verlegung in die neuroradiologische Abteilung des Marburger Universitätsklinikums. In der neurologischen Eingangsuntersuchung konnte neben den genannten Symptomen, eine zentrale rechte Fazialisparese, sowie ein positiver Babinski-Reflex rechts diagnostiziert werden. An relevanten Vorerkrankun-

gen ist bei dem Patienten eine generalisierte Arteriosklerose mit koronarer Beteiligung bekannt. Die plättchenhemmende Vormedikation bestand aus ASS. Die eingangs durchgeführte magnetresonanztomographische Untersuchung mit Diffusionswichtung ergab einen frischen links betonten Ponsinfarkt. Im weiteren wurde der Verdacht auf eine flussrelevante Stenose der rechten A.vertebralis im V4-Segment nach dem Abgang der PICA geäußert werden.

Daraufhin wurde eine diagnostische Angiographie durchgeführt, die eine nicht strömungsrelevante 50%ige Stenose der rechten A.vertebralis im V4-Segment, sowie eine höchstgradige Stenosierung der linken A.vertebralis im V4 Segment ergab. Die linke PICA zeigte sich regelrecht perfundiert, so dass zunächst auf eine Stentimplantation verzichtet wurde und bei klinischer Beschwerdebesserung dopplersonographische Verlaufskontrollen vereinbart wurden. Die plättchenhemmende Medikation wurde um Clopidogrel ergänzt. Im weiteren konnte dopplersonographisch eine Verschlechterung des Flussprofils beobachtet werden, so dass



Abbildung 4.18: gut entfalteter Stent mit belassenem Führungsdraht

elf Monate nach dem initialen Ereignis eine elektive Stentimplantation geplant wurde. Hinweise für ein erneutes ischämisches Ereignis ergaben sich nicht. Interventionell konnte ein Channel-Stent in der V4 Stenose der linken A. vertebralis unterhalb des Abgangs der linken PICA implantiert werden. Die Kontrollaufnahmen zeigten eine verbleibende subdominante Stenose oberhalb des Stents, die nicht strömungsrelevant war.

Eine diffusionsgewichtete magnetresonanztomographische Kontrolluntersuchung zeigte bis auf eine fragliche Diffusionsstörung in der Medulla oblongata keine frischen Diffusionsstörungen. Daher entließ man den Patienten mit einer thrombozytenaggregationshemmenden Medikation, bestehend aus ASS und Clopidogrel nach Hause und vereinbarte dopplersonographische Verlaufskontrollen.

Jedoch kam es bereits wenige Wochen später unter einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung zu einer erneuten Hirnstammsymptomatik und es erfolgte eine angiographische Darstellung. Angiographisch zeigte sich eine flussrelevante Stenosierung im V4-Segment der linken A.vertebralis distal des bereits implantierten Stents, so dass ein Channel-Stent unmittelbar vor der Basilarisjunction implantiert wurde. Die Kontrollaufnahmen ergaben einen Bruch des neu implantierten Stents, das postinterventionelle Flussprofil stellte sich normalisiert dar. Die diffusionsgewichtete MRT ergab keine neuen Diffusionsstörungen, klinisch konnten keine fokale-neurologischen Defizite festgestellt werden. Die plättchenhemmende Medikation mit ASS und Clopidogrel wurde beibehalten.



Abbildung 4.19: postinterventionelle Aufnahme, dabei zeigt sich nach Implantation ein Stentbruch

Die Nachuntersuchungen umfassten unter anderem angiographische Verlaufskontrollen, die keine Restenosierung ergaben. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums ergab sich laut Aussage des behandelnden Hausarztes kein erneutes ischämisches Ereignis.

4.3.1.11 Patient Nr. 11 (m, 69 Jahre)

Patient Nr. 11 erlitt am 18.1.2007 einen Re-Infarkt im rechten Kleinhirn. Die Behandlung fand zunächst in einer peripheren neurologischen Klinik statt. Jedoch wurde mittels einer MRT-Angiographie und einer Doppler-Untersuchung der Verdacht auf eine hochgradige Stenose der A.basilaris und der linken A.vertebralis geäußert. Daher erfolgte die Übernahme des Patienten in die neuroradiologische Abteilung des Marburger Universitätsklinikums. Dort stellte sich der Patient mit Schwindel und persistierenden Doppelbildern vor. An relevanten Vorerkrankungen ist bei dem Patienten ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II, ein

arterieller Hypertonus, eine Hyperlipidämie, sowie eine Hyperhomocysteinämie bekannt. Die thrombozytenaggregationshemmende Medikation bestand aus ASS.

In einer diagnostischen Angiographie konnte eine hochgradige -83%ige - Stenose der A.basilaris festgestellt werden. Die linke A.vertebralis wies in ihrem Verlauf zwei Läsionen auf. Zunächst eine etwa 60%ige Abgangsstenose im V1-Segment, sowie eine weitere hochgradige Stenose im V4-Segment. Eine Medikation mit Clopidogrel wurde begonnen. Daraufhin wurde zunächst ein Coro-flex-blue Stents in der Abgangsstenose der linken A.vertebralis platziert. Im Rahmen einer weiteren Intervention wurde in Intubationsnarkose ein Wingspan-Stent in der hochgradigen Basilarisstenose implantiert. Postinterventionell zeigte sich eine verbliebene Stenose von 7%, das Flussprofil stellte sich normalisiert dar. Eine diffusionsgewichtete MRT ergab keine frischen Diffusionsstörungen, klinisch ergab sich kein neurologisches Defizit. Die Medikation zum Entlassungszeitpunkt bestand unter anderem aus ASS und Clopidogrel.

Die Befragung des Hausarztes am Ende der Fallbeobachtung ergab kein erneutes ischämisches Ereignis.

4.3.2 Technische Erfolgsrate

Der technische Erfolg einer intrakraniellen Stentimplantation war wie folgt zu beurteilen. Zunächst musste die zu behandelnde Läsion mit dem Stent tragenden Kathetermaterial erreicht werden. Im Anschluss daran kam es bei erfolgreicher Durchführung zum Abwurf und Entfaltung des Stents und einer damit verbundenen Reduktion des Stenosegrads auf unter 50%. Bei allen Patienten erfolgte die Intervention über einen transfemorale Zugang. Insgesamt wurden bei dem Patientenkollektiv dreizehn behandlungswürdige intrakranielle Läsionen des vertebrobasilären Stromgebiets diagnostiziert. Davon konnten zwölf Läsionen erfolgreich mittels Stentimplantation therapiert werden. In einem Fall (Pat. Nr.2) stellten sich drei behandlungswürdige Läsionen dar. Zum einen eine 84%ige Stenose im V4 Segment der linken A. vertebralis und zum anderen zwei Läsionen der rechten A. vertebralis - eine 70%ige Abgangsstenose, sowie eine weitere 81%ige Stenose im V4-Segment. Aufgrund der links betonten Ischämien konnte initial eine erfolgreiche Intervention der linken A. vertebralis durchgeführt werden. Die interventionelle Behandlung der Abgangsstenose der rechten A. vertebralis gelang ebenfalls komplikationslos, jedoch konnte die gestentete Abgangsstenose

für die Behandlung der Stenose im V4 Segment nicht passiert werden. Da es zu einer klinischen Besserung des Allgemeinbefindens kam, verzichtete man auf einen erneuten Interventionsversuch und vereinbarte dopplersonographische Verlaufskontrollen.

Somit wurde in 92,3% der Fälle eine intrakranielle Stentimplantation mit einer Stenosereduktion auf unter 50% erfolgreich durchgeführt.

4.3.3 Erst-/Zweitintervention

Von den zwölf erfolgreich gestenteten Läsionen konnten zehn (83,3%) während des ersten interventionellen Versuchs mit dem Stent tragenden Kathetermaterial erreicht werden. In zwei Fällen (16,7%) musste aufgrund der Anatomie der Gefäße der erste interventionelle Versuch einer Stentimplantation abgebrochen werden. Dabei konnte in einem Fall die Läsion der A.basilaris mit dem zur Verfügung stehenden Kathetermaterial nicht erreicht werden, da sich die zuführenden Vertebralarterien stark elongiert darstellten (Pat. Nr. 6). In dem anderen Fall konnte der Stent bei der ersten interventionellen Angiographie aufgrund sekundärer arteriosklerotischer Veränderungen der linken A.vertebralis in Verbindung mit einer elongierten Atlasschleife nicht bis zur Stenose des distalen Drittels der A.basilaris vorgeschoben werden (Pat. Nr. 8). In beiden Fällen konnte nach einem Wechsel des Kathetermaterials in einem zweiten Versuch eine erfolgreiche Stentimplantation durchgeführt werden.

4.3.4 Stentsysteme

Insgesamt wurden 15 Stents ins intrakranielle vertebrobasiläre Stromgebiet implantiert. Fünf Patienten erhielten den BOA-Stent, vier weitere Patienten den Coro-flex-blue-Stent. Ein Patient erhielt einen Wingspan-Stent, in einem weiteren Fall wurde der Channel-Stent genutzt.

In einem Fall (Pat. Nr. 8) ergab sich nach Implantation eines Coro-flex-blue-Stent eine strömungsrelevante Reststenose proximal des bereits platzierten Stents, so dass ein zweiter Coro-flex-blue-Stent überlappend eingebracht wurde.

In dem anderen Fall (Pat. Nr. 10) konnte nach Platzierung des ersten Stents im V4-Segment der linken A.vertebralis unmittelbar unterhalb des PICA-Abgangs eine verbleibende subdominante Stenose festgestellt werden, die nicht strömungsrelevant war. Einen Monat nach der Intervention entwickelte der Patient eine

Hirnstammsyptomatik, so dass ein weiterer Channel-Stent direkt vor der Basilarisjunction platziert wurde. Die abschließenden Kontrollaufnahmen ergaben einen Stentbruch des neu implantierten Stents, das Flussprofil stellte sich im Anschluss regelrecht dar.

4.3.5 Stenosegrad postinterventionell

Vor der Intervention betrug der Stenosegrad im Mittel 87,4% (SA 2,64). Im Rahmen der Intervention konnte eine durchschnittliche Stenosereduktion um 72,4% (SA 3,71) erzielt werden. Nach der Stentimplantation lag die verbleibende Lumeneinengung im Mittel bei 15,6% (SA 3,62), die Spannweite lag zwischen 7 und 22%

Pat.	Gefäß	Stenose prä	Stenose post	MR-Diffst.	langfr. Outcome
1	BA	92%	11%	ja	verschlechtert
	li. V4	89%	16%		
2	li.V4	84%	22%	—	stabil/gebessert
	re. V4	81%	frustran		
3	li.V4	86%	19%	ja	stabil/gebessert
4	re.V4	89%	16%	ja	stabil/gebessert
5	re.V4	74%	20%	ja	stabil/gebessert
6	BA	94%	18%	—	stabil/gebessert
7	BA	97%	12%	ja	stabil/gebessert
8	BA	91%	12%	nein	verschlechtert
9	li.V4	98%	16%	nein	stabil/gebessert
10	li.V4	79%	18%	ja	verschlechtert
11	BA	83%	7%	nein	stabil/gebessert

Tabelle 4.3: Ergebnisse der Intervention

4.3.6 Komplikationen

Komplikation die während, direkt nach der Intervention oder bis zu 72 Stunden nach der Intervention auftraten wurden als interventionell assoziierte Komplikation angesehen. Zum einen konnten dies neurologische oder nicht-neurologische Komplikationen beinhalten. Als nicht-neurologische Komplikationen wurden allergische Reaktionen, Herzrhythmusstörungen, Hypotonien, Hämatom im Bereich der Punktionsstelle, Ausbildung eines Aneurysma spuriums etc. gewertet.

4.3.6.1 Periinterventionelle Komplikationen

Patient Nr.1 entwickelte 22 Stunden nach der Intervention eine schwere Hemiparese rechts, einen Herdblick nach links, sowie eine Anarthrie. Zudem erhielt der Patient eine Versorgung einer hochgradigen Stenose der rechten A. vertebralis im V4 Segment, zum anderen wurde eine proximale Stenose der A. basilaris interventionell behandelt. Im Rahmen einer Magnetresonanztomographie zeigten sich neben dem bekannten Thalamusinfarkt links, ebenfalls linksseitig ein Posteriorinfarkt, eine Infarzierung des Versorgungsgebietes der A. cerebelli superior rechts, sowie weitere Diffusionsstörungen im Kleinhirn.

In einem anderen Fall klagte Patient Nr.3 beim Passieren der Atlasschleife über starke Nackenschmerzen, die nach erfolgter Passage rasch regredient waren. Die postinterventionellen Angiogramme ergaben ein unauffälliges Flussprofil und eine gute Entfaltung des implantierten Stents. Eine diffusionsgewichtete MRT des Schädels ergab frische Diffusionsstörungen im linken Kleinhirn, sowie occipital und rechts temporal. Klinisch ergab sich jedoch keine Beeinträchtigung, weitere Nachkontrollen ergaben ebenfalls kein neues neurologisches Defizit.

Während den interventionellen Angiographien konnten weder eine Gefäßruptur noch eine Dissektion, sowie eine Stentdislokation in dem behandelten Gefäßsegment beobachtet werden.

Somit ergibt sich zusammenfassend in zwei Fällen eine periinterventionelle neurologische Komplikationsrate von 18,2%. Die Rate an periinterventionellen Komplikationen, die mit einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandes einhergingen, betrug 9,1%.

4.3.6.2 Nicht-neurologische Komplikationen

Ein Patient klagte zwei Tage nach der Stentimplantation über pectanginöse Beschwerden, die nach Nitro-Gabe rückläufig waren. Man vereinbarte engmaschige kardiologische und neurologische Kontrollen und entließ den Patienten nach Hause (Pat. Nr.6). Ansonsten ergaben sich keine nicht-neurologischen Komplikationen.

Pat.	Gefäß	Stent	Komplikationen	MR-Diffst.	langfr. Outcome
1	BA	BOA	Hemiparese re.	ja	verschlechtert
	li. V4	BOA			
2	li. V4	Cfb	—	—	stabil/gebessert
	re. V4	Cfb			
3	li. V4	BOA	Nackenschmerzen	ja	stabil/gebessert
4	re. V4	BOA	—	ja	stabil/gebessert
5	re. V4	BOA	—	ja	stabil/gebessert
6	BA	Cfb	—	—	stabil/gebessert
7	BA	BOA	—	ja	stabil/gebessert
8	BA	2xCfb	—	nein	verschlechtert
9	li. V4	Cfb	—	nein	stabil/gebessert
10	li. V4	2xChannel	—	ja	verschlechtert
11	BA	Wingspan	—	nein	stabil/gebessert

Tabelle 4.4: Komplikationen und Outcome nach Intervention; Cfb≈Coro-flex-blue

4.3.7 Postinterventionelle Klinik

Bis auf einen Patienten (Pat. Nr.1) zeigten die mit Stent behandelten Patienten direkt postinterventionell - bis zu 72 Stunden nach der Intervention - eine klinische Beschwerdebesserung bzw. einen stabilen klinisch-neurologischen Zustand.

Somit konnte in 90,9% der Fälle im Rahmen der postinterventionellen klinisch-neurologischen Untersuchung eine Beschwerdebesserung bzw. eine Stabilisierung des klinischen Zustandes erzielt werden.

4.3.8 Bildgebung postinterventionell

In neun von elf Fällen (81,8%) erhielten die behandelten Patienten ein bis vier Tage nach der Intervention eine diffusionsgewichtete MRT-Untersuchung, um mögliche Diffusionsstörungen infolge der Stentimplantation zu detektieren. In drei Fällen konnten im Vergleich zu den Voraufnahmen keine frischen Diffusionsstörungen diagnostiziert werden. Bei den anderen sechs magnetresonanztomographisch untersuchten Patienten ergaben die Aufnahmen frische Diffusionsstörungen in dem behandelten Stromgebiet (66,7%). Bis auf einen Patienten präsentierten sich davon fünf in einem klinisch verbesserten bzw. stabilen Zustand. In dem anderen Fall (Pat. Nr.1) zeigten sich bei der diffusionsgewichteten MRT-Untersuchung ein Tag nach Implantation zweier Stents ausgedehnte Diffusionsstörungen im linken Posteriorstromgebiet mit einer ausgeprägten Klinik. In einem weiteren Fall kam es im Rahmen der diagnostischen Angiographie zu Nackenschmerzen, die nach

Passieren der Atlasschleife spontan regredient waren. Postinterventionell ergab die Bildgebung frische Diffusionsstörungen im linken Kleinhirn, sowie occipital und rechts temporal, eine klinische Beeinträchtigung ergab sich nicht.

4.3.9 Medikation postinterventionell

Nach der Intervention erhielt die Mehrzahl der interventionell behandelten Patienten eine duale thrombozytenaggregationshemmende Medikation. Insgesamt erhielten acht Patienten im Anschluss eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. In zwei Fällen erhielten die Patienten aufgrund Ihrer Komorbiditäten eine Medikation bestehend aus Marcumar und Clopidogrel (Patient Nr. 3,8) Ein Patient erhielt nach der Intervention eine Medikation bestehend aus Marcumar, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure.

4.4 Nachbeobachtung

4.4.1 Zeitraum und Nachuntersuchungen

Als Nachbeobachtungszeitraum wurde der Zeitraum nach dem stationären Aufenthalt zur intrakraniellen Stentimplantation und der letzten Nachuntersuchung definiert. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag bei 19,6 Monaten (SA 12,37). Die Varianz im Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungen war groß.

In fünf Fällen konnte eine langfristige Nachbeobachtung durchgeführt werden, der Nachbeobachtungszeitraum lag dabei zwischen 26 und 42 Monaten. Eine Patientin verstarb 12 Monate nach der Intervention, zuvor konnten Daten erhoben werden. In drei Fällen konnten nach 6, 7 bzw. 8 Monaten keine Daten mehr erhoben werden und in zwei weiteren Fällen konnten nach der postinterventionellen diffusionsgewichteten MRT-Untersuchungen keine Daten mehr gewonnen werden. Der klinische Status der nicht langfristig nachbeobachteten Patienten wurde am Ende des Beobachtungszeitraums durch eine telefonische Auskunft des behandelnden Hausarztes festgestellt.

Pat.	Verlaufsdagnostik	Restenose	Zeitraum
1	MR-Angio	—	7 Monate
2	DSA, Doppler	54%	34 Monate
3	Doppler	—	41 Monate
4	MR-Angio, Doppler	—	42 Monate
5	Doppler	—	41 Monate
6	MR-Angio	—	6 Monate
7	Doppler, DSA	—	8 Monate
8	MR, CT-Angio	—	10 Monate, dann Tod
9	keine	—	3 Tage
10	Doppler, MR-Angio	—	26 Monate
11	keine	—	4 Tage

Tabelle 4.5: Zeitraum, Nachuntersuchungen des behandelten Patientenkollektivs

4.4.2 Restenosierung

In einem Fall kam (Patient Nr. 2) es sechs Monate nach erfolgreicher Stentimplantation in eine hochgradige Stenose des V4 Segments der linken A.vertebralis zur Durchführung einer diagnostischen Angiographie, nachdem im Rahmen der Primärintervention eine residuelle Stenose von 22% verblieb. Zudem war bei

dem Patienten eine 81%ige Stenose des V4 Segments der rechten A. vertebralis vorbekannt, die jedoch bei initialer Beschwerdeverbesserung nach Behandlung der linken A. vertebralis zunächst belassen wurde. Die Ergebnisse der angiographischen Nachkontrolle ergaben eine Restenosierung von 54%, die Stenose der rechten A.vertebralis im V4 Segment ergab einen unveränderten Befund. 34 Monate nach erfolgter Stentimplantation wurde der Patient notfallmäßig in die neurologischen Notaufnahme eingeliefert, eine CT-Angiographie ergab eine kurzstreckige, hochgradige Tandemstenose im V4-Segment der rechten A.vertebralis, sowie eine kurzstreckige filiforme Stenose der linken A.cerebri posterior. Eine Restenosierung des gestenteten V4 Segments der linken A.vertebralis ergab sich nicht. Weitere Informationen lagen zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht vor.

Zusammengefasst ergab sich in einem Fall eine Restenosierung des behandelten Gefäßsegments auf 54 %. In zwei weiteren Fällen konnte der dopplersonographische Verdacht auf eine Restenosierung des behandelten Gefäßsegments mittels DSA und MR-Angiographie ausgeschlossen werden. In den anderen Fällen ergab die apparative Verlaufsdagnostik bzw. die Befragung des behandelnden Hausarztes am Ende des Beobachtungszeitraums keinen Hinweis für eine ischämie-relevante Restenosierung

4.4.3 Klinischer Langzeitverlauf

Die Beurteilung des klinischen Verlaufs im nachbeobachteten Zeitraum erfolgte individuell sehr verschieden.

Patient Nr. 10 entwickelte etwa vier Wochen nach Implantation eines Stents in das V4-Segment der linken A. vertebralis mit verbleibender subdominanter, nicht flussrelevanter Stenose oberhalb des implantierten Stents und einer vorbekannten mittelgradigen Stenose der rechten A. vertebralis im V4-Segment unter einer aggressiven Medikation bestehend aus Clopidogrel und ASS eine Hirnstammsymptomatik. Angiographisch zeigte sich eine hochgradige Stenosierung im V4-Segment der linken A.vertebralis distal des implantierten Stents, der gestentete Gefäßabschnitt stellte sich ohne Restenosierung dar. In der Folge wurde ein weiterer Stent eingebracht. Postinterventionell konnte ein Bruch des neu implantierten Stents festgestellt werden, das postinterventionelle Flussprofil stellte sich regelrecht dar. Klinisch ergab sich keine Beeinträchtigung, eine diffu-

sionsgewichtete MR-Untersuchung ergab keine neuen Diffusionsstörungen. Die anschließenden angiographischen Verlaufskontrollen ergaben kein Hinweis auf eine Restenosierung, im weiteren konnte nach 26 Monaten eine ACVB-Operation erfolgreich durchgeführt werden.

Patientin Nr.8. berichtete etwa zehn Monate nach erfolgreicher Intervention einer Basilarisstenose über eine intermittierend auftretende Aphasie, sowie eine rechtsseitige Hemiparese. Die anschließende Bildgebung mittels diffusionsgewichteter MRT und folgender DSA ergab keinen Nachweis einer Restenosierung bzw. eines erneuten ischämischen Ereignisses. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin bei kurz zuvor diagnostiziertem T/NK-Zelllymphom und anschließender Chemotherapie eine Thrombose der gestenteten A.basilaris, in deren Verlauf die Patientin verstarb.

34 Monate nach erfolgreichem Stenting einer hochgradigen Stenose der linken A.vertebralis im V4 Segment entwickelte Patient Nr. 2 ein erneutes ischämisches Ereignis. Vorbekannt war ebenfalls eine hochgradige Stenose der rechten A. vertebralis im V4-Segment, die jedoch mit dem zur Verfügung stehenden Kathetermaterial nicht erreicht werden konnte. Man beschloss daher bei initialer Beschwerdebesserung nach Stenting der linken A. vertebralis und dualer Plättchenhemmung die hochgradige Stenose im V4 Segment der rechten A. vertebralis dopplersonographisch verlaufszukontrollieren. Auslöser für das erneute ischämische Ereignis war in dem Fall eine kurzstreckige Tandemstenose im V4-Abschnitt der rechten A.vertebralis, die linke A. vertebralis stellte sich ohne Hinweis auf eine Restenosierung dar. Damit handelt es sich in dem Fall nicht um ein interventionsbedingtes ischämisches Ereignis, da das ischämische Areal nicht dem behandelten Stromgebiet zuzuordnen war.

Zusammenfassend kam es im Nachbeobachtungszeitraum bei drei Patienten zu einem erneuten ischämischen Ereignis (Pat. Nr. 2, 8, 10), welches in zwei Fällen mit einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustands einherging und in einem Fall tödlich verlief. Die Schlaganfallrate betrug damit 27,3%, die Rate an Schlaganfällen in dem behandelten Stromgebiet lag bei 18,2%. In 72,7% der Fälle konnte durch eine intrakranielle Stentimplantation in dem überschaubaren Zeitraum eine längerfristige Beschwerdebesserung bzw. eine Stabilisierung des klinisch-neurologischen Zustands erzielt werden.

4.4.3.1 Medikamentös therapierefraktäre Patienten

In drei Fällen (Pat. Nr. 3, 4, 6) kam es trotz aggressiver antithrombotischer Medikation bestehend aus ASS und Clopidogrel bzw. Clopidogrel und Marcumar zu einer progredienten ischämischen Symptomatik. Nach erfolgreicher interventioneller Therapie konnte in dem beobachteten Zeitraum kein erneutes ischämisches Ereignis dokumentiert werden.

In einem anderen Fall (Pat. Nr. 10) kam es im Rahmen dieser Beobachtungsreihe zu einer intrakraniellen Stentimplantation in das V4 Segment der linken A. vertebralis. Die abschließenden Kontrollaufnahmen zeigten eine verbleibende subdominante Stenose oberhalb des Stents. Im Anschluss erhielt der Patient eine Medikation mit ASS und Clopidogrel. Darunter kam es wenige Wochen nach der Intervention zu einem erneuten ischämischen Ereignis. Angiographisch stellte sich eine Stenose distal des bereits implantierten Stents als ursächlich für das erneute ischämische Ereignis dar, so dass eine erneute Stentimplantation durchgeführt wurde. Im Anschluss ergab sich in dem nachbeobachteten Zeitraum kein erneutes ischämisches Ereignis.

5 Diskussion

5.1 Prognose symptomatischer intrakranieller Stenosen

Das Krankheitsbild einer symptomatischen intrakraniellen Stenose hat eine schlechte Prognose.¹ Die 2005 publizierte WASID-Studie untersuchte insgesamt 569 Patienten, die eine angiographisch nachgewiesene, symptomatische Stenose im intrakraniellen Stromgebiet aufwiesen. Nach dem qualifizierenden ischämischen Ereignis erfolgte entweder eine effektive Antikoagulation mit Warfarin oder eine ASS-Gabe - 1300mg/Tag. Innerhalb von 14 Monaten kam es in beiden Therapiearmen der WASID-Studie in 22,1% bzw. 21,8% der Fälle zu einem erneuten ischämischen Schlaganfall und in drei Fällen zu einem tödlich verlaufenden Myokardinfarkt (4,5%). Eine Subgruppenanalyse ergab für höchstgradige Stenosierungen - 70-99% - in den ersten dreißig Tagen nach dem Erstereignis das höchste Risiko für ein ischämisches Rezidivereignis. Im zeitlichen Verlauf sinkt das Risiko eines erneuten ischämischen Geschehens.² Weitere Studien über den klinischen Verlauf einer intrakraniellen Stenose berichteten trotz medikamentöser Therapie in 12-38% der Fälle über ein ischämisches Rezidivereignis.³ Das verdeutlicht, dass dieses Patientenkollektiv einem sehr hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ausgesetzt ist.⁴ Qureshi et al. untersuchten die Schlaganfallrate bei intrakraniellen Stenosen des vertebrobasilären Stromgebiets. Innerhalb von 15 Monaten entwickelten 14% der 132 nachverfolgten Patienten ein erneutes ischämisches Ereignis.⁵ Prognose beeinflussende Faktoren stellen das Alter, familiär auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen, der Stenosegrad, vorausgegangene ischämische Ereignisse und die Progressionstendenz des stenosierte Gefäßsegments dar.⁶

¹ Vgl. Qureshi et al. 2003; Vgl. Thijs/Albers 2000

² Vgl. Chimowitz et al. 2005

³ Vgl. Mazighi et al. 2006; Vgl. Chimowitz et al. 2011a; Vgl. Miao et al. 2012

⁴ Vgl. M.Classen/V.Diehl/K.Kochsiek 2004, S. 385

⁵ Vgl. Qureshi et al. 2003

⁶ Vgl. Wong et al. 2002; Vgl. Wang et al. 2014

Thijs et al. berichten in Ihrer Arbeit über Patienten, die trotz antithrombotischer Therapie Symptome einer verebrobasilären Ischämie aufweisen. Somit handelte es sich in dem Fall um medikamentös therapierefraktäre Patienten. Dies stellt den Unterschied zwischen der WASID-Studie und der Arbeit von Thijs et al. dar. In der WASID-Studie wurden Patienten aufgenommen, die nicht zwingend antithrombotisch vorbehandelt wurden. An der Studie von Thijs et al nahmen 52 Patienten teil, die eine jährliche Schlaganfall/Tod-Rate von 45% aufwiesen. Ein erneutes ischämisches Ereignis trat in 51% der Fälle auf.⁷ Somit handelt es sich um ein hochgradig gefährdetes Patientenkollektiv.

5.2 Studiendesign

In dieser Serie wurden insgesamt elf Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen des vertebrobasilären Stromgebiets interventionell mittels Stentimplantation behandelt und retrospektiv erfasst. Das Ziel der Arbeit war, die Patienten im Hinblick auf die technische Erfolgsrate, das klinische Outcome nach der Intervention und die Beurteilung des klinischen Langzeitverlaufs zu analysieren. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der elektronischen und der konventionell vorliegenden Patientenakten, sowie aus Arztbriefen, Ambulanzberichten, sowie in manchen Fällen telefonisch durch die klinische Beurteilung der betreuenden Hausärzte.

Da es sich um eine retrospektive Erhebung handelte, kam es in manchen Fällen zu fehlenden Datensätzen.

Ein weiteres Problem stellt der lange Beobachtungszeitraum dar, der in manchen Fällen bis zu 42 Monate betrug. Aufgrund dessen kam es im Verlauf zu wechselnden Untersuchern, so dass ein subjektiver Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse zu postulieren ist. Insbesondere die Durchführung einer transkraniellen Dopplersonographie zur Detektion intrakranieller Stenosen bedarf erfahrener Untersucher.

Zudem kam es vor, dass Patienten geplante Termine nicht einhielten oder Untersuchungen an anderen Kliniken durchgeführt wurden. In zwei Fällen konnten aufgrund von wechselnden Lebensumständen nach dem stationären Aufenthalt zur intrakraniellen Stentimplantation keine weiteren Daten erhoben werden. In drei Fällen standen die Patienten nach 6, 7 bzw. 8 Monaten weiteren Nachun-

⁷ Vgl. Thijs/Albers 2000

tersuchungen nicht zur Verfügung. In den Fällen, in denen keine kontinuierliche Datenerhebung erfolgte, diente eine telefonische Auskunft des behandelnden Hausarztes zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums. Eine fachärztlich neurologische Untersuchung zum Ende des Beobachtungszeitraums lag somit bei diesen Patienten nicht vor, so dass die gewonnen Aussagen über den klinischen Langzeitverlauf nicht zu objektivieren sind. In diesem Zusammenhang wäre zur objektivierbaren Erfassung des klinisch-neurologischen Allgemeinzustands ein standardisiertes Assessment wie z.B. der modifizierten Rankin-Scale hilfreich gewesen. Bei der Rankin-Scale handelt es sich um eine einfache Skala mit einem Score von 0 - 6. Sie gilt als Maß für die neurologische Beeinträchtigung z.B. nach einem Schlaganfall und prüft in erster Linie physische Fertigkeiten. Neuropsychologische Defizite werden somit nur dann erfasst, wenn es zur Beeinträchtigung des physischen Funktionszustands kommt.⁸ Sinnvoll wäre die Implementierung einer solchen Skala vor/nach der Intervention und im Rahmen der Nachuntersuchungen gewesen.

Weiterhin erfordert eine retrospektive Analyse von Patientendaten zur Formulierung eines aussagekräftigen Ergebnisses eine ausreichend große Fallzahl. Eine größere Fallzahl wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert gewesen. Andere monozentrische Fallserien berichten über ähnlich große Fallzahlen zwischen 10 und 34 Patienten.⁹ Ein allgemein aussagekräftiges Ergebnis lässt sich mit der genannten Fallzahl nicht erzielen. Vereinzelt Studien, die in der Mehrzahl multizentrisch angelegt waren, umfassten größere Patientenkollektive. Deren Zahlen schwankten zwischen 100-451 interventionell behandelter Patienten.¹⁰

Zusammengefasst lässt sich mit dieser Arbeit und der geringen Fallzahl kein verallgemeinerbares Ergebnis erzielen.

5.3 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt elf Patienten mit dreizehn Behandlungswürdigen intrakraniellen Gefäßstenosen des vertebrobasilären Stromgebiets zwischen März 2006 und März 2007 erfasst und bis zu 42 Monate nach intrakranieller Stentimplantation retrospektiv erfasst. Sämtliche Patienten wiesen eine

⁸ Vgl. de Haan et al. 1995

⁹ Vgl. Mori et al. 2000; Vgl. Mori et al. 1998; Vgl. du Mesnil de Rochemont et al. 2005

¹⁰ Vgl. Suh et al. 2008; Vgl. Zaidat et al. 2008; Vgl. Jiang et al. 2007; Vgl. Chimowitz et al. 2011a

mindestens 70%ige flussrelevante symptomatische Stenosierung des vertebrobasilären Stromgebiets auf.

Das Durchschnittsalter der interventionell behandelten Patienten betrug im Mittel 63,3 Jahre, die Altersspanne lag zwischen 50 und 77 Jahren. Vergleichbar ist das relativ niedrige Durchschnittsalter mit den Ergebnissen anderer Arbeiten, die Patienten mit intrakraniellen arteriosklerotischen Veränderungen einschlossen. Dabei konnte ein signifikant jüngeres Durchschnittsalter als bei Patienten mit extrakraniellen Stenosen festgestellt werden. Darin könnte insgesamt ein höheres kumulatives Schlaganfallrisiko begründet sein.¹¹

Sämtliche Patienten wiesen Gefäßrisikofaktoren auf. Führend konnte bei neun Patienten (81%) ein arterieller Hypertonus als Risikofaktor ausgemacht werden. Weitere fünf Patienten (45%) wiesen eine Hypercholesterinämie auf, während bei vier weiteren Patienten (36%) eine generalisierte Arteriosklerose beschrieben wurde. Weitere Risikofaktoren dieser Patientengruppe umfassten Diabetes mellitus (27%), Hyperhomocysteinämie (18%), sowie in einem Fall ein Nikotinabusus (9%). In fünf Fällen wiesen die Patienten mindestens drei Risikofaktoren auf. Andere Arbeiten berichteten über eine ähnliche Konstellation der Risikofaktorenprofile.¹² Ergänzend ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine überproportionale Häufung des männlichen Geschlechts, so waren neun von elf Patienten männlichen Geschlechts. Bekannt ist im Rahmen der koronaren Herzerkrankung eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen Geschlecht von 2:1¹³ Andere Arbeiten über intrakranielle Stentimplantationen berichten über eine ähnliche Geschlechterverteilung. Jiang et al. berichten nach 220 endovaskulären Eingriffen über einen Männeranteil von 80%.¹⁴ Andere Arbeiten schwanken in den Zahlen zwischen 66-100%.¹⁵

Die in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen eine hochgradige, symptomatische Stenosierung des vertebrobasilären Stromgebiets auf. In neun von elf Fällen kam es trotz medikamentöser Therapie mit einem Plättchenhemmer zu einem ischämischen Ereignis. Damit gehörten die untersuchten Patienten zu einem Kollektiv mit einem besonders hohen Schlaganfallrisiko. Thijs et al. untersuchten diejenigen Patienten mit einer hochgradigen intrakraniellen vertebrobasilären

¹¹ Vgl. Sacco et al. 1994; Vgl. Caplan et al. 1985; Vgl. Suwanwela/Chutinetr 2003

¹² Vgl. Caplan et al. 2004; Vgl. Heyden/Heyman/Goree 1970; Vgl. Sacco et al. 1994

¹³ Vgl. M.Classen/V.Diehl/K.Kochsiek 2004

¹⁴ Vgl. Jiang et al. 2007

¹⁵ Vgl. SSYLVA study investigators 2004; Vgl. Qureshi et al. 2005; Vgl. Mori et al. 2000

Stenose, bei denen die medikamentöse Therapie versagt hat. An der Studie nahmen 52 Patienten teil, von denen 29 Patienten ein erneutes ischämisches Ereignis erlitten. Bei den ischämischen Ereignissen handelte es sich um transitorisch ischämische Attacken und Hirninfarkte bzw. letal verlaufende Schlaganfälle. Die jährliche Schlaganfall- und Todesrate betrug 45,1%.¹⁶

5.4 Technische Erfolgsrate

Im Rahmen unserer Fallserie werteten wir eine Intervention als technisch erfolgreich, wenn nach erfolgreicher Platzierung des Kathetermaterials der Stenosegrad der Zielläsion auf unter 50% reduziert werden konnte. Das gelang in 92,3% der Fälle. In einem Fall konnte eine bereits gestentete Abgangsstenose der A. vertebralis nicht passiert werden, so dass die Zielläsion im V4 Segment der re. A. vertebralis nicht erreichbar war.

In der Literatur wird im Allgemeinen eine Intervention als technisch erfolgreich gewertet, wenn nach erfolgreicher Platzierung des Kathetermaterials eine Stenosereduktion auf unter 70% erzielt wurde. Für intrakranielle Stentimplantationen werden technische Erfolgsraten von 80-100% genannt.¹⁷

Somit entspricht die technische Erfolgsrate von 92,3% dem, was in der Literatur angegeben wird.

5.5 Residualstenosen

Vor der Intervention betrug der Stenosegrad im Mittel 87,4% (SA 2,64). Nach der Stentimplantation lag die verbleibende Lumeneinengung im Mittel bei 15,5% (SA 3,62), das Spektrum reichte von 7% bis maximal 22%.

In der Literatur werden residuelle Stenosen zwischen 7 und 30% angegeben.¹⁸ Damit entspricht das Ergebnis von im Mittel 15,% residueller Stenosierung der internationalen Interventionsliteratur.

Dabei ist anzumerken, dass die implantierten Stents im Vergleich zum angrenzenden, normalkalibrigen Gefäßsegment unterdimensioniert eingebracht werden.

¹⁶ Vgl. Thijs/Albers 2000

¹⁷ Vgl. Peng et al. 2011; Vgl. Gomez et al. 2000; Vgl. Chimowitz et al. 2011a; Vgl. Mori et al. 2000

¹⁸ Vgl. Rasmussen et al. 2000; Vgl. Peng et al. 2011; Vgl. Chimowitz et al. 2011a; Vgl. Mori et al. 2000; Vgl. du Mesnil de Rochemont et al. 2005

Somit wurde keine vollständige Wiederherstellung des Gefäßlumens angestrebt. Hintergrund ist, dass dadurch der im Vergleich zu den extrakraniellen Gefäßen hohen Vulnerabilität der intrakraniellen Gefäße Rechnung getragen wird. Eventuell können damit an die Intervention gekoppelte Komplikationen wie Gefäßdissektion bzw. Gefäßruptur reduziert werden.¹⁹ Außerdem könnte die Unterdimensionierung dazu beitragen, dass Schäden der Tunica media und die Entzündungsreaktionen durch die in die atherosklerotischen Plaques penetrierenden Stents reduziert werden. Bei kardiologischen Interventionen mit Stents konnte gezeigt werden, dass eben diese Schäden der Tunica media und ablaufende Entzündungsreaktionen zu einer vermehrten Intimaproliferation führen können und somit zu einem erhöhten Restenosegrad.²⁰

5.6 Periinterventionelle Komplikationen

Die Genese der periinterventionellen neurologischen Komplikationen ist vielfältig.

Durch die Dilatation des Stent tragenden Kathetermaterials kann es zu einer Dissektion kommen, die das Lumen des behandelten Gefäßes zunehmend einengt. Sollte es zu einem Progress der Dissektion kommen, können Ostien kleiner, perforierender Gefäße verschlossen werden, so dass es in dem abhängigen Stromgebiet zu Ischämien kommen kann.²¹

Außerdem kann es durch die Implantation des Stents selbst zu einem Verschluss der perforierenden Arterien kommen. Jiang et al. berichten über 169 Patienten, bei denen es in 3% der Interventionen zu einem Verschluss von perforierenden Arterien kam.²²

Das Kathetermaterial samt Führungsdraht kann die zu behandelnden Gefäße perforieren, so dass die Gefahr einer Subarachnoidalblutung besteht.²³

Bedingt durch das endovaskuläre Navigieren mit dem Kathetermaterial sowie durch das Einbringen des Stents kann sich Plaquematerial lösen und in kleinen abhängigen Gefäßen embolisieren, wodurch Ischämien entstehen können.²⁴

¹⁹ Vgl. du Mesnil de Rochemont et al. 2005

²⁰ Vgl. Farb et al. 2002

²¹ Vgl. Levy et al. 2001

²² Vgl. Jiang et al. 2006

²³ Vgl. Rasmussen et al. 2000

²⁴ Vgl. Britt et al. 2000; Vgl. Bendszus et al. 1999

Ein weiteres Phänomen ist aus der Kardiologie bekannt. Dort wird über eine akut einsetzende Thrombozytenaggregation berichtet, deren Pathogenese durch das Ansprechen auf Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bestätigt werden konnte. Die Ursache liegt in einer Verletzung des Endothels durch das Einbringen des Stents. In der Folge verliert das Endothel seine antithrombogenen Eigenschaften, wodurch es zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt mit Bildung eines Thrombus.²⁵

In unserer Fallserie ergab sich in einem Fall 22 Stunden nach erfolgter Stentimplantation in die A. basilaris und das V4 Segment der rechten A. vertebralis linksseitig ein Posteriorinfarkt, eine Infarzierung des Versorgungsgebietes der A. cerebelli superior rechts, sowie weitere Diffusionsstörungen im Kleinhirn. Klinisch imponierten eine schwere rechtsseitige Hemiparese, ein Herdblick nach links und eine Anarthrie.

Ein weiterer Patient klagte beim Passieren der Atlasschleife über starke Nackenschmerzen, die nach erfolgreicher Passage rasch regredient waren. Postinterventionell ergaben sich frische Diffusionsstörungen li. cerebellär, occipital und rechts temporal, die jedoch keine klinische Relevanz hatten. Als Genese der kurzfristigen Schmerzsymptomatik ist eventuell ein dissezierender Prozess zu diskutieren, der möglicherweise im Rahmen der Passage aufgetreten sein könnte. Die postinterventionelle Angiogramme ergaben jedoch ein unauffälliges Flussprofil in dem behandelten Segment, so dass die Ursache der Schmerzen nicht abschließend geklärt werden konnte. Die Nachuntersuchungen ergaben kein erneutes neurologisches Defizit.

Damit ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine periinterventionelle Komplikationsrate von 18,2%. Die Komplikationsrate, die mit einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandes einherging betrug 9,1%.

In der Literatur wird über stark schwankende Zahlen zur periinterventionellen Komplikationsrate berichtet. Gröschel et al. fassen in Ihrer Arbeit insgesamt 31 Arbeiten mit 1177 interventionellen Stentimplantation der intrakraniellen Gefäßen zusammen. Dabei kam es in 7,7% der Fälle zu periinterventionellen Komplikationen, die mit einem ischämischen Ereignis einhergingen. Die Schwankungen der Zahlen waren jedoch ausgeprägt und lagen zwischen 0 und 30%.²⁶ In der SAMMPRIS-Studie aus dem Jahr 2011 zeigten sich in 14,7% periin-

²⁵ Vgl. The EPIC Investigators 1994; Vgl. Moliterno et al. 1995

²⁶ Vgl. Gröschel et al. 2009

terventionelle Komplikationen, die mit einem erneuten ischämischen Ereignis einhergingen.²⁷

Somit liegt die periinterventionelle Komplikationsrate von 9,1%, die mit einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandes einhergeht lediglich gering über der von Groeschel et al angegeben Komplikationsrate (7,7%).

5.7 Postinterventionelle Bildgebung

Mittels der diffusionsgewichteten MRT können cerebrale Ischämien, die durch Mikroembolisationen und Hypoperfusionen entstanden sind, mit hoher Treffsicherheit und bereits in einem sehr frühen Stadium festgestellt werden. In Tiermodellen konnten bereits 5-15 Minuten nach dem ischämischen Ereignis Diffusionsstörungen beobachtet werden. Ischämische Ereignisse beim Menschen lassen sich innerhalb einer Stunde mittels diffusionsgewichteter MRT nachweisen.²⁸

In der Literatur werden unterschiedliche Zahlen zum Auftreten frischer Diffusionsstörungen nach erfolgter Stentimplantation genannt. Auch nach rein diagnostischen cerebralen Angiographien können Diffusionsstörungen beobachtet werden. Wahrscheinlich entstehen diese durch embolisiertes Plaquematerial, welches durch Manipulieren mit dem Kathetermaterial gelöst wird.²⁹ Jaeger et al. berichten in Ihrer Arbeit in 22% der Fälle über neu aufgetretene Diffusionsstörungen, die nach der Intervention aufgetreten sind. Zur genauen Abgrenzung erfolgte prä- und postinterventionell die Durchführung einer diffusionsgewichteten MRT des Schädels.³⁰ Schnaudigel et al. untersuchten 1363 Patienten nach erfolgreichem Stenting der A. carotis interna. Dabei ergaben sich in 37% der Fälle frische Diffusionsstörungen im behandelten Stromgebiet.³¹ Wolf et al untersuchten in Ihrer Arbeitsgruppe die klinische Signifikanz einer frischen Diffusionsstörung. 88 Patienten wurden vor/nach Intervention an der A.carotis interna mittels einer diffusionsgewichteten MRT untersucht. Konnten dabei frische Diffusionsstörungen festgestellt werden, führte man 7-10 Tage später eine erneute MRT durch. Insgesamt ergaben sich bei 15 Patienten postinterventionell frische Diffusionsstö-

²⁷ Vgl. Chimowitz et al. 2011a

²⁸ Vgl. Fiebach et al. 2002; Vgl. Loevblad et al. 1998; Vgl. van Everding et al. 1998

²⁹ Vgl. Bendszus et al. 1999Vgl. Britt et al. 2000

³⁰ Vgl. Jaeger et al. 2001

³¹ Vgl. Schnaudigel et al. 2008

rungen, jedoch entwickelten nur zwei Patienten ein neurologisches Defizit. Zudem konnte in der Verlaufs-MRT gezeigt werden, dass von den 15 postinterventionell festgestellten Diffusionsstörungen nur 47% bildmorphologisch in einen Infarkt übergingen.³²

Im Rahmen unserer Beobachtungen kam es in neun von elf Fällen maximal 96 Stunden nach erfolgter Intervention zur Durchführung einer diffusionsgewichteten MRT. Dabei zeigten sich in 66,7% der Fälle Diffusionsstörungen. Diese Zahlen liegen über dem in der Literatur beschriebenen Standard. Eine Erklärung liegt möglicherweise in der reduzierten Aussagekraft einer einzelnen postinterventionellen diffusionsgewichteten MRT. Zur präzisen Einteilung ob die Läsion durch die Intervention bedingt ist oder das auslösende Ereignis darstellt, wäre eine regelhafte prä-/ postinterventionelle diffusionsgewichtete MRT notwendig gewesen. In unserem Fall können die frischen Diffusionsstörungen bereits vor der Intervention vorgelegen haben, so dass die hohe Zahl an frischen Diffusionsstörungen mit Vorsicht zu betrachten sind. Vielmehr ergab sich lediglich bei einem von insgesamt sechs Patienten mit frischen Diffusionsstörungen eine klinische Verschlechterung des Allgemeinzustands, die anderen fünf Patienten präsentierten sich in einem stabilen bzw. gebesserten Allgemeinzustand. Die Arbeitsgruppen um Wolf et al. und Loevblad et al. berichten über ähnliche Erfahrungen, nachdem im Rahmen einer postinterventionellen diffusionsgewichteten MRT frische Diffusionsstörungen im behandelten Stromgebiet festzustellen waren. Loevblad berichtet lediglich in der Hälfte der Fälle über eine begleitende Symptomatik, Wolf beschreibt insgesamt 15 Patienten mit postinterventionellen Diffusionsstörungen, die lediglich in zwei Fällen symptomatisch waren.³³

5.8 Restenosen

Als relevante Restenose wird eine Einengung des Gefäßlumens auf über 50% nach erfolgter Intervention bezeichnet, die als überschießende Reaktion des Körpers auf den Eingriff anzusehen ist.³⁴ Über die Ursachen der In-Stent-Restenose existieren vielfältige Berichte aus der Kardiologie. Im Fall der koronaren In-Stent-Restenose handelt es sich um eine reine Intimahyperplasie, die sich über einen maximalen

³² Vgl. Wolf/Heider/Heinz 2004

³³ Vgl. ebd.; Vgl. Loevblad et al. 2000

³⁴ Vgl. Morris et al. 1999

Zeitraum von sechs Monaten entwickelt.³⁵ In-Stent-Restenosen werden in erster Linie auf das endovaskuläre Wachstum und Migration glatter Muskelzellen zurückgeführt, die unter anderem durch Zytokine und Wachstumsfaktoren stimuliert werden.³⁶ Die vaskuläre Reaktion auf die Stentimplantation kann zu einem kontinuierlichen Prozess führen, an dessen Ende eine Reokklusion des implantierten Stents steht. Nach Koronarinterventionen werden In-Stent-Restenoseraten von 10-40% angegeben, abhängig von patientenspezifischen Faktoren wie Diabetes mellitus oder genetischer Exposition.³⁷ Zudem gibt es gefäßspezifische Faktoren wie Komplexität der Stenose und die Gefäßgröße, die das Ausmaß einer In-Stent-Restenose beeinflussen.³⁸ Des weiteren spielen implantationstechnische Prädiktoren wie hoher Implantationsdruck³⁹, Stentdesign⁴⁰ und vorausgegangene Stentimplantationen⁴¹ eine Rolle.

Für die Beurteilung der Restenosehäufigkeit und deren Genese nach intrakranieller Stentimplantation stehen im Vergleich zum kardiologischen Einsatz von Stentsystemen deutlich weniger Erfahrungsberichte zur Verfügung. In der Literatur werden Restenoseraten nach intrakranieller Stentimplantation von 0-33% angegeben.⁴² Groeschel et al. berichten in Ihrer Arbeit über Restenoseraten >50% bei 17,4 % der mit einem selbst-expandierenden Stentsystem behandelten Patienten⁴³ Die 2003 publizierte SSYLVIA-Studie berichtete über Restenosen auf > 50% des Lumens bei 32,4% der Patienten.⁴⁴ Rochement et al berichten in ihrer Arbeit über keine relevante > 50%ige Restenose.⁴⁵ In beiden Fällen kam es geplant zu angiographischen Verlaufskontrollen. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt bei Rochement et al. in einer bewussten Unterdimensionierung des Stent tragenden Gefäßabschnitts im Vergleich zum Referenzdiameter, so dass es möglicherweise zu einer verminderten vaskulären Reaktion mit geringeren Reokklusionsraten kommt.

³⁵ Vgl. Garas/Huber/Scott 2001

³⁶ Vgl. Poon/Badimon/V 2002

³⁷ Vgl. Abizaid et al. 2001

³⁸ Vgl. Schuhlen et al. 1997; Vgl. Mintz et al. 1996

³⁹ Vgl. Hoffmann et al. 1999

⁴⁰ Vgl. McLean/Eiger 2002

⁴¹ Vgl. de Feyter et al. 1999

⁴² Vgl. Chimowitz et al. 2011a; Vgl. SSYLVIA study investigators 2004; Vgl. Mori et al. 2000

⁴³ Vgl. Gröschel et al. 2009

⁴⁴ Vgl. SSYLVIA study investigators 2004

⁴⁵ Vgl. du Mesnil de Rochemont et al. 2005

In unserer Fallserie konnte lediglich eine Restenosierung auf 54% festgestellt werden, die bei initialer Beschwerdebesserung dopplersonographisch verlaufskontrolliert wurde. Einschränkend muss erwähnt werden, dass es bei retrospektiver Betrachtung der Daten zu keiner planmäßigen Kontroll-Angiographie gekommen ist, die den Goldstandard zur Beurteilung einer flussrelevanten Restenosierung darstellt. Die im Rahmen der Nachuntersuchungen genutzte apparative Diagnostik umfasste dopplersonographische, computertomographisch und magnetresonanztomographische Verfahren. Erst bei Verdacht auf eine Restenosierung erfolgte die Planung einer Angiographie. Einige Patienten standen einer kontinuierlichen Nachsorge nicht zur Verfügung. Die retrospektiv analysierten Datensätze und die am Ende des Beobachtungszeitraums durchgeführte Befragung der behandelnden Hausärzte ergaben jedoch keine Hinweise für eine ischämierrelevante Restenosierung in dem behandelten Stromgebiet.

Die gesicherte Restenoserate von 9,1% in unserer Fallserie befindet sich im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Zahlen.

5.9 Nachbeobachtung und Klinischer Langzeitverlauf

Der Nachbeobachtung umfasste den Zeitraum nach dem stationären Aufenthalt zur intrakraniellen Stentimplantation und der letzten Nachuntersuchung (MW 19,56 Monate, SA 12,37). Im Rahmen der Nachbeobachtung kam es in drei Fällen zu einem erneuten ischämischen Ereignis, zwei davon in dem behandelten Stromgebiet. Somit lag die Schlaganfallrate im Nachbeobachtungszeitraum bei 27,3 %. Die Rate an Schlaganfällen in dem behandelten Stromgebiet liegt in unserem Patientenkollektiv bei 18,2%. Insgesamt konnte durch die intrakranielle Stentimplantation in 72,7% der Fälle eine Stabilisierung bzw. eine Besserung des klinisch-neurologischen Allgemeinzustands erzielt werden.

In der Literatur existiert nur eine kleinere Anzahl von Arbeiten, die den langfristigen Verlauf nach intrakranieller Stentimplantation abbilden. Qureshi et al. berichten in Ihrer Arbeit mit 14 Patienten über ein Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 20,5 Monaten. Dabei kam es bei 13% der behandelten zu einem erneuten ischämischen Ereignis in dem behandelten Stromgebiet.⁴⁶ Fiorella et al. berichten in Ihrer Arbeit über insgesamt 33 Patienten, die im Mittel über einen Zeitraum von 43,5 Monaten nachbeobachtet wurden. Dabei kam es in 15% der

⁴⁶ Vgl. Qureshi et al. 2005

Fälle zu einem erneuten ischämischen Ereignis in dem behandelten Stromgebiet.⁴⁷ Die SAMMPRIS-Studie beschreibt mit 191 intrakraniell behandelten Patienten eine Schlaganfallrate von 10%, der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 32,4 Monate.

Somit liegt die Rate von 18,2% ischämischen Ereignissen in dem behandelten Stromgebiet gering über der in der Literatur beschriebenen Zahlen.

Allerdings muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass bei Patient Nr. 8 in dem Nachbeobachtungszeitraum ein T/NK-Zelllymphom diagnostiziert wurde. Kurz vor der letal verlaufenden Basilaristhrombose wurde eine Chemotherapie initiiert, so dass in diesem Zusammenhang als Ursache der Thrombose die maligne Grunderkrankung und ein chemotherapiebedingtes Tumorlysesyndrom zu diskutieren sind. In der Literatur wird gerade bei unter Chemotherapie stehenden Lymphompatienten über ein bis zu 6,5 fach erhöhtes Thromboserisiko berichtet.⁴⁸

Insgesamt muss jedoch die teils lückenhafte Nachbeobachtung erwähnt werden. In zwei Fällen konnte nach dem Aufenthalt zur intrakraniellen Stentimplantation keine Daten mehr erhoben werden, in drei weiteren Fällen ließen sich 6,7 bzw. 8 Monate nach der Intervention keine Daten mehr erheben. In diesen Fällen diente eine Auskunft des behandelnden Hausarztes am Ende des Nachbeobachtungszeitraums - bis zu 42 Monate - ob erneut eine cerebrale Ischämie aufgetreten sei. Eine fachärztlich neurologische Untersuchung lag somit bei den genannten Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums nicht vor. Weiterhin hätte zur Verlaufsbeurteilung des klinisch-neurologischen Zustandes die Implementierung eines standardisierten Assessment wie z.B. der modifizierten Rankin-Scale Sinn ergeben. Damit wäre die Beurteilung des klinisch-neurologischen Allgemeinzustands als Verlaufsparemeter möglich gewesen.

5.10 Medikamentös therapierfraktäre Patienten

Die im Rahmen unserer Studie interventionell behandelten Patienten erhielten vor dem qualifizierenden ischämischen Ereignis in neun von elf Fällen eine antithrombotische Vormedikation, überwiegend bestehend aus Acetylsalicylsäure. Vor Durchführung einer intrakraniellen Stentimplantation erhielt jeder Patient

⁴⁷ Vgl. Fiorella et al. 2007a

⁴⁸ Vgl. Lyman et al. 2007

eine aggressive antithrombotische Medikation bestehend aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. In einem Fall bestand bereits vor Aufnahme eine Medikation aus Clopidogrel und Marcumar. In zwei Fällen ergab sich nach Ergänzung der plättchenhemmenden Medikation um Clopidogrel eine progrediente ischämische Symptomatik, in einem weiteren Fall bestand bereits vor Aufnahme eine aggressive antithrombotische Medikation bestehend aus Clopidogrel und Marcumar.

In einem weiteren Fall (Pat. Nr. 10) entwickelte der Patient eine ischämische Symptomatik unter einer laufenden dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Da bereits eine intrakranielle Stentimplantation in das V4-Segment der linken A. vertebralis durchgeführt wurde, muss differentialdiagnostisch eine interventionsassoziierte Komplikation in Betracht gezogen werden, da das erneute ischämische Ereignis dem behandelten Stromgebiet zuzuordnen ist.

Somit bilden Pat. Nr. 3, 4, und 6 das medikamentös therapierefraktäre Patientenkollektiv (Pat. Nr. 3, 4, 6), was einem Anteil von 27,3 % entspricht. Nach der interventionellen Therapie konnte bei den genannten Patienten in dem überschaubaren Zeitraum kein erneutes ischämisches Ereignis beobachtet werden.

Die Patienten, die trotz aggressiver antithrombotischer Therapie progrediente ischämische Symptome entwickeln, stellen ein hochgradig gefährdetes Kollektiv dar. Thijs et al. berichten in Ihrer Arbeit über medikamentös therapierefraktäre Patienten. Trotz einer antithrombotischen Therapie bestand bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine jährliche Schlaganfall/Mortalitäts-Rate von 45%. Damit handelt es sich um ein hochgradig gefährdetes Patientenkollektiv.⁴⁹ In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind insgesamt neun Patienten aus der SAMMPRIS-Studie, die unter dem konservativen Behandlungsregime mit dualer Plättchenhemmung eine progrediente ischämische Symptomatik aufwiesen. Diese wechselten in den interventionellen Arm der Studie und wurden mittels intrakranieller Stentimplantation behandelt.⁵⁰ Anhand dieser Ergebnisse kann bei ischämischen Rezidivereignissen unter aggressiver medikamentöser Therapie eine intrakranielle Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer interventioneller Erfahrung erwogen werden.

⁴⁹ Vgl. Thijs/Albers 2000

⁵⁰ Vgl. Chimowitz et al. 2011a

5.11 Hämodynamisch relevante Stenosen mit unzureichender Kollateralisierung

In zwei Fällen zeigte sich eine ischämische Symptomatik, die alleine durch einen körperlichen Lagewechsel auslösbar war (Pat. Nr. 4, 7). Dabei handelt es sich um ausgeprägt hämodynamisch relevante Stenosierungen mit einem insuffizienten Kollateralkreislauf. Pat. Nr. 7 entwickelte zweimalig bei körperlichen Lagewechsel eine Tetraplegie mit Blickwendung nach links. Angiographisch konnte die auslösende höchstgradige Stenose der A. basilaris kaum dargestellt werden, ein suffizienter Kollateralkreislauf bestand nicht. Nach erfolgter Stentimplantation zeigte sich ein normalisiertes Flussprofil, die Symptomatik konnte nicht mehr ausgelöst werden. In dem weiteren Fall (Pat. Nr. 4) zeigte sich während der diagnostischen Angiographie eine kurzzeitige Hirnstamm-TIA. Am ehesten handelt es sich dabei um eine perfusionsbedingte Symptomatik, da durch den Vorschub des Kathetermaterials die Perfusion in dem abhängigen Stromgebiet bzw. stenosiertem Gefäßabschnitt beeinträchtigt war. Nach der diagnostischen Angiographie und nach Einleitung der ergänzenden Clopidogrel-Medikation entwickelte der Patient alleine durch Aufrichten des Oberkörpers eine rezidivierende Hirnstamm-TIAs. Im Anschluss an die interventionelle Stentimplantation konnte die Symptomatik nicht mehr nachgewiesen werden.

Möglicherweise ergibt sich aus den beschriebenen Fällen in Zukunft eine primäre Indikation zur intrakraniellen Stentimplantation. Liebeskind et al. konnten nachweisen, dass ein schlechter Kollateralfluss im Rahmen hochgradiger Stenosen das Risiko für einen erneuten Schlaganfall um mehr als das Vierfache erhöht. Dies gilt auch unter intensivierter medikamentöser Therapie.⁵¹ In den beschriebenen Fällen konnte durch die erfolgreiche intrakranielle Stentimplantation kein erneutes ischämisches Geschehen beobachtet werden. Die Beurteilung des Kollateralflusses symptomatischer hochgradiger intrakranieller Stenosierungen könnte somit zur therapeutischen Entscheidungsfindung beitragen. Um möglicherweise eine primäre Indikation zur intrakraniellen Stentimplantation bei primär hämodynamisch wirksamen Stenosen in Betracht zu ziehen, sind jedoch prospektiv angelegte, multizentrische, randomisierte Studien notwendig, die in

⁵¹ Vgl. Liebeskind et al. 2011

solchen Fällen einen Vorteil einer primären interventionellen Therapie belegen könnten.

5.12 Vergleich therapeutischer Verfahren

5.12.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie symptomatischer intrakranieller Stenosierungen umfasst mehrere Aspekte. Zum einen besteht eine Indikation zur antithrombotischen Medikation. Weitere medikamentöse Ansätze bestehen in der Therapie der Risikofaktoren wie dem arteriellen Hypertonus, der Hyperlipidämie und des Diabetes mellitus.

Bereits 1955 wurde erstmalig eine Antikoagulation mit Warfarin zur Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse bei intrakraniellen Gefäßstenosen durchgeführt.⁵² In der Folge untersuchten Arbeitsgruppen eine medikamentöse Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse und verglichen eine Medikation mit Acetylsalicylsäure mit einer Warfarin-Medikation. So wiesen Chimowitz et al. 1995 in einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie mit 151 Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosierungen eine Überlegenheit zugunsten einer Antikoagulation mit Warfarin nach. Der Nachbeobachtungszeitraum in der Warfarin-Gruppe betrug im Mittel 14 Monate, in der ASS-Gruppe im Mittel 19 Monate. In der Zeit entwickelten in der ASS Gruppe 10,4% der Patienten ein erneutes ischämisches Ereignis, wohingegen in der Warfarin-Gruppe lediglich in 3,6% der Fälle ein erneutes ischämisches Ereignis dokumentiert werden konnte.⁵³ Weitere retrospektive Arbeiten unterstützten die Vermutung einer Überlegenheit der Antikoagulation mit Warfarin.⁵⁴

Jedoch untersuchten Mohr et al 2001 die Wirksamkeit von ASS und Warfarin bei nicht kardioembolischen Schlaganfällen und konnten in beiden Gruppen vergleichbare Raten an erneuten Schlaganfällen nachweisen.⁵⁵ In der Folge bestand Unklarheit über eine optimale antithrombotische Therapie zur Prophylaxe erneuter ischämischer Ereignisse bei intrakraniellen Gefäßstenosen. Chimowitz et al. konnten 2005 in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie -

⁵² Vgl. Millikan/Siekert/Shick 1955

⁵³ Vgl. Chimowitz et al. 1995

⁵⁴ Vgl. Thijs/Albers 2000

⁵⁵ Vgl. Mohr et al. 2001

WASID-Studie - mit insgesamt 569 Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Gefäßstenosen keine Überlegenheit einer Warfarin-Medikation gegenüber einer ASS-Medikation nachweisen. So erreichten im Warfarin-Arm im Mittel nach 1,8 Jahren 21,8% der Patienten den primären Endpunkt bestehend aus erneuten ischämischen Ereignissen, Myokardinfarkt und plötzlichen Todesfällen. In dem ASS-Arm konnte in 22,1% der Fälle das Erreichen des primären Endpunktes dokumentiert werden. Vielmehr ergab sich in dem Warfarin-Arm eine erhöhte Zahl von Todesfällen und schweren Blutungen.⁵⁶ Eine Antikoagulation mit Warfarin zur Prophylaxe erneuter ischämischer Ereignisse aufgrund einer intrakraniellen Gefäßstenose konnte somit nicht mehr empfohlen werden. Subgruppenanalysen des in der WASID-Studie untersuchten Patientenkollektivs ergaben im ersten Jahr ein gesamtes Schlaganfallrisiko von 15%, im zweiten Jahr eins von 3-5%. Ipsilaterale ischämische Rezidivereignisse konnten im ersten Jahr in 11% der Fälle beobachtet werden, ab dem zweiten Jahr ergab sich eine Rate für ipsilaterale Schlaganfälle von ca. 2-3%.⁵⁷ Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die symptomatische Stenose und die damit einhergehenden Plaqueablagerungen in den Folgemonaten besonders vulnerabel sind und sich erst im Verlauf stabilisieren.⁵⁸ Des weiteren konnten Kasner et al. nachweisen, dass bei Patienten mit hochgradigen Stenosen - $> 70\%$ - ein signifikant erhöhtes Risiko für ein ischämisches Rezidivereignis vorliegt. Zudem ist das Risiko für ein Rezidivereignis insbesondere in den ersten 2-3 Wochen nach dem initialen Ereignis am größten.⁵⁹

In der Folge fanden Untersuchungen statt, die die stark gefährdete WASID-Subpopulation mit einer $>70\%$ igen Stenosierung und ischämisches Ereignis in den letzten dreißig Tagen untersuchten. Bei der SAMMPRIS-Studie aus dem Jahr 2011 handelt es sich um eine große randomisierte, multizentrische Studie mit 451 Patienten, die eine interventionelle Therapie mittels Implantation eines selbstexpandierenden Wingspan mit einer aggressiven medikamentösen Therapie verglichen hat. Die aggressive medikamentöse Therapie bestand in einer befristeten dualen Thrombozytenaggregationshemmung mittels Clopidogrel (75 mg/Tag) und ASS (325 mg/Tag) über 90 Tage, im Anschluss wurde eine Monotherapie fortgeführt. Zudem wurde neben einer LDL-senkenden Medikation

⁵⁶ Vgl. Chimowitz et al. 2005

⁵⁷ Vgl. ebd.

⁵⁸ Vgl. Neumann-Haefelin 2014

⁵⁹ Vgl. Kasner/Chimowitz/Lynn 2006

mit Rosuvastatin - Ziel - LDL < 70 mg/dl - eine Optimierung der Blutdruckeinstellung mit systolischen Zielwerten < 140 mmHg durchgeführt. Ergänzend wurde ein Programm zur Lebensstilmodifikation initiiert. Dies beinhaltete Nikotinverzicht, Reduktion des Körpergewichts, körperliche Aktivität. Regelmäßige Check-up Visiten gewährleisteten eine Kontrolle des konservativen Managements. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da ein eindeutiger Vorteil zugunsten der medikamentös behandelten Patienten nachgewiesen werden konnte. Der primäre Endpunkt - Schlaganfallrate nach 30 Tagen und Tod - trat bei 14,7% der Patienten in der Stentgruppe ein, wohingegen lediglich 5,8% der medikamentös behandelten Patienten den primären Endpunkt erreichten. Nach 30 Tagen war die Ereignisrate in beiden Gruppen gleich.⁶⁰ Somit zeigte sich die Ereignisrate im konservativen deutlich niedriger - etwa halb so hoch - als es nach Veröffentlichung der WASID-Studie aus dem Jahr 2005 zu erwarten gewesen wäre. Ursächlich für das unerwartet gute Abschneiden des medikamentösen Studienarms mag unter anderem das strenge konservative Konzept der SAMMPRIS Studie sein. Durch vorgeschriebene regelmäßige Check-ups war möglicherweise eine bessere Einstellung der Risikofaktoren zu erzielen. Zum anderen erscheint das Konzept einer befristeten dualen Plättchenhemmung mit anschließender Monotherapie attraktiv. Aktuell prüfen zwei Studien (CHANCE, POINT) eine befristete kombinierte Gabe von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure nach einem ischämischen Ereignis zur Verhinderung eines erneuten ischämischen Ereignisses. Bei der CHANCE-Studie handelt es sich um eine chinesische Studie, die randomisiert, doppelblind und multizentrisch angelegt war. Insgesamt wurden 5170 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach ischämischen Ereignis entweder mit einer Kombination aus ASS und Clopidogrel oder mit einer Kombination bestehend aus ASS und Placebo behandelt. Dabei zeigte sich ein Vorteil einer befristeten dualen Plättchenhemmung gegenüber einer Monotherapie mit ASS, vermehrte Blutungskomplikationen konnten nicht beobachtet werden.⁶¹ Ob nicht-chinesische Patienten von einer befristeten kombinierten Gabe von ASS und Clopidogrel profitieren, wird in der aktuell laufenden POINT-Studie geprüft, erste Ergebnisse werden im September 2017 erwartet.⁶²

⁶⁰ Vgl. Chimowitz et al. 2011a

⁶¹ Vgl. Wang et al. 2013

⁶² Vgl. Johnston et al. 2013

Eine weitere Option zur Prävention erneuter ischämischer Ereignisse stellt möglicherweise die neue Generation von Thrombozytenaggregationshemmern dar - unter anderem Ticagrelor, Prasugrel und Voraxapar. Bisher ist deren Wirksamkeit bei der Vermeidung von erneuten kardiovaskulären Ereignissen nach einem akuten Koronarsyndrom belegt. Die bisherige Datenlage zeigt jedoch, dass diese Präparate keinen Vorteil in der Prophylaxe erneuter ischämischer Insulte bieten, jedoch mit einem erhöhten Risiko für eine intrazerebrale Blutung einhergehen.⁶³

5.12.2 Bypass-Operation

Bereits in den 60iger Jahren wurde das Verfahren angewandt, jedoch verließ man den Weg bereits Mitte der 80iger Jahre wieder. Im Rahmen der Extracranial-Intracranial Bypass Study Group konnte eine erhöhte Mortalitäts und Morbiditätsrate nachgewiesen werden, so dass sich dieses Verfahren nicht durchsetzen konnte.⁶⁴ Die Kritik an der damaligen Studie war, dass das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht sorgfältig ausgewählt sei. So wurde bei dem ausgewählten Kollektiv nicht zwischen einer verminderten Perfusion bedingt durch eine hochgradige Stenose und einer plötzlich einsetzenden Blockade wie bei einem embolischen Verschluss als Ursache für eine zerebrale Ischämie unterschieden. Zum anderen wurden Patienten eingeschlossen, die bereits aufgrund eines abgelaufenen ischämischen Ereignisses symptomatisch waren. Daher kam es im Verlauf zu einer erneuten Bewertung des operativen Behandlungsansatzes bei hämodynamisch relevanten Stenosen der Arteria carotis interna. In der COSS-Studie kam es zu einem Vergleich des operativen Verfahrens mit einer optimierten medikamentösen Behandlung und der alleinigen konservativen Therapie. Insgesamt konnten 195 Patienten rekrutiert werden, die eine angiographisch gesicherte symptomatische arteriosklerotisch bedingte Stenose der A.carotis interna aufwiesen. Im Rahmen des operativen Vorgehens wurde eine Anastomose zwischen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media durchgeführt. Dabei ergab sich kein signifikanter Vorteil der Bypass-Chirurgie, so kam es zwei Jahre nach der Bypass-Operation bei 21% der eingeschlossenen Patienten zu einem erneuten Schlaganfall, im konservativen Arm waren es 22,7%. Zum anderen

⁶³ Vgl. Wiviott et al. 2007; Vgl. James et al. 2012; Vgl. Morrow et al. 2013

⁶⁴ Vgl. The EC/IC Bypass Study Group 1985

stellte sich im operativen Arm innerhalb der ersten 30 Tage ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko in der behandelten Strombahn dar. 14,4% der Patienten in der Bypass-Gruppe erlitten ein erneutes ischämisches Ereignis, wohingegen lediglich 2% der medikamentös behandelten Patienten einen erneuten Schlaganfall in dem behandelten Gefäßsegment entwickelten.⁶⁵ Aufgrund dessen wurde die Studie abgebrochen. Parallel zur COSS-Studie wurde in Japan die JET-Studie (Japanese EC-IC Bypass Trial) durchgeführt, jedoch steht die Publikation der Ergebnisse noch aus.

5.12.3 Perkutane transluminale cerebrale Ballonangioplastie

Seit 1980 wird die perkutane transluminale cerebrale Ballonangioplastie genutzt, um intrakranielle Stenosen zu behandeln. Sundt et al. waren die ersten, die eine Ballonangioplastie bei Stenosen der A. basilaris durchführten.⁶⁶ Jedoch hielt sich das neue Behandlungskonzept der intrakraniellen Stenosebehandlung nicht lange, da die Angioplastie ein zu grosses Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko darstellen kann. So wird über Gefäßdissektion, Vasospasmus, distale Embolisation von Plaquematerial, Gefäßruptur berichtet.⁶⁷ Darüberhinaus stellt der Zugang zur Läsion ein weiteres Problem dar. Hochgradig verwundene Gefäße proximal der Läsion machen das Navigieren mit den endovaskulären Geräten schwierig und stellen wie oben bereits erwähnt ein Risiko für eine proximale Dissektion dar. Auch wenn es in den letzten Jahren in Sachen Technik und Material deutliche Verbesserungen gab, konnten gerade im Hinblick auf die Reduktion des Stenosegrads unzufriedenstellende Ergebnisse erbracht werden. So berichteten Connors JJ et al. über verbleibende Stenosen von bis zu 50% nach alleiniger Ballonangioplastie.⁶⁸ Marks et al. konnten in Ihrer Studie mit 36 Patienten aus dem Jahr 2005 die verbleibenden hohen Reststenoseraten bestätigen. Sie berichteten von verbleibenden Stenosen nach erfolgter Ballonangioplastie von durchschnittlich 43,3% und einer hohen Dissektionsrate von 30,5% im aufdilatierten Segment.⁶⁹ Das bedeutet in den meisten Fällen, dass die betroffenen Patienten weiter intensiv antithrombotisch behandelt werden

⁶⁵ Powers et al. 2011

⁶⁶ Vgl. Sundt et al. 1980

⁶⁷ Vgl. C Takis et al. 1997; Vgl. Volk/Prayson/Perl 1997; Vgl. Clark et al. 1995; Vgl. Purdy et al. 1990

⁶⁸ Vgl. Connors/Wojak, 1999

⁶⁹ Vgl. Marks et al. 2005

müssen und somit hämorrhagischen Komplikationen der Therapie ausgesetzt sind. Außerdem könnten die hohen Reststenoseraten im Langzeitverlauf zu einer Verschlechterung der Perfusionsverhältnisse im behandelten Stromgebiet führen. Die aufschlussreichste Arbeit über intrakraniell angewandte Angioplastie lieferten Mori et al. mit Ihrer Arbeit. Sie berichteten über die Erfahrungen mit der Intervention, sowie angiographische follow-up Kontrollen, ausgehend von der Länge, der Exzentrizität und der Lokalisation der Stenose. Damit konnte die Arbeitsgruppe belegen, dass die Restenosierung und das Schlaganfallrisiko nach PTA von morphologischen Kriterien abhängen. Stenosen werden daher aufgrund ihrer morphologischen Erscheinung in drei Gruppen eingeteilt. Der Typ A umfasst kurzstreckige Stenosen kleiner 5 mm, die sich entweder konzentrisch oder leicht exzentrisch, aber nicht okkludiert darstellen. Mori et al. berichteten von einer periprozeduralen Schlaganfallrate von 8% und einer 1-Jahresrestenoserate von 0% bei Typ A Läsionen. Typ B Läsionen sind zwischen 5 und 10 mm lang und stellen sich exzentrisch oder total okkludiert dar. Außerdem beschreibt die Typ B Läsion eine Stenose, die nicht älter als 3 Monate ist. Für diese Gruppe gilt eine Erfolgsrate der PTA von 86% und eine 1 -Jahresrestenoserate von 33%. Die Typ C Stenose stellt sich als langstreckige Läsion dar, die länger ist als 10 mm, verwunden oder okkludiert und älter als drei Monate ist. Für diesen Typ gilt eine periprozedurale Schlaganfallrate von 67% und eine 1-Jahresrestenoserate von 100%.⁷⁰ Diese Beobachtungen zeigen, dass angiographische Kriterien bei der Einschätzung zur Durchführbarkeit der Intervention helfen können und dass Typ B und Typ C Läsionen in dieser durchgeführten Serie auf ein schlechtes Outcome mit der Ballonangioplastie hindeuten.

Dumont et al. nutzten 2012 nach Publikation der SAMMPRIS-Studie die Möglichkeiten einer alleinigen unterdimensionierten Ballonangioplastie. Hintergrund für die Wahl einer Unterdimensionierung war die Vorstellung einer Reduktion der periinterventionellen Komplikationen wie Dissektionen. So konnte in 32 Fällen eine unterdimensionierte Ballonangioplastie durchgeführt werden und eine anschließende Nachsorge gewährleistet werden. Dabei blieben 91% der behandelten Patienten ein Jahr nach dem Eingriff symptomfrei.⁷¹

In der Literatur differieren die Zahlen zur Beurteilung des periinterventionellen Schlaganfallrisikos und der periinterventionellen Mortalität. Das periin-

⁷⁰ Vgl. Mori et al. 1998

⁷¹ Vgl. Dumont et al. 2012

terventionelle Schlaganfallrisiko schwankt in der Literatur zwischen 4-37%, die periinterventionelle Mortalität wird mit 0-16% angegeben.⁷²

5.12.4 Intrakranielle Stentimplantation und die SAMMPRIS-Studie

In den vergangenen Jahren kam es zur Ausweitung der Indikationsstellungen für eine interventionelle Stentimplantation. Zu Beginn erfolgte die Implantation von Stents im Rahmen koronarer Interventionen. Im weiteren ergab sich eine Ausweitung der Indikationen unter anderem auf intrakranielle Stenosen. Dabei wurden zunächst koronare Stents verwendet. Die Indikation für eine interventionelle Behandlung einer flusslimitierenden intrakraniellen Stenose war Patienten vorbehalten, die trotz einer medikamentösen Therapie weiter symptomatisch waren. Die ersten Erfahrungsberichte deuteten im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie auf geringere periinterventionelle Komplikationsraten und Restenoseraten hin.⁷³ Im weiteren kam es zur Weiterentwicklung der Stentmaterialien, unter anderem wurden Stentsysteme wie der Wingspan-Stent entwickelt, der speziell für den intrakraniellen Einsatz vorgesehen war. In der Folge kam es zu einer Zunahme der interventionell behandelten Patienten, so dass auch teilweise medikamentennaive Patienten interventionell mittels intrakranieller Stentimplantation behandelt wurden. Die Konsequenz war eine groß angelegte prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, die Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko - symptomatische 70-99%ige Stenose und ischämisches Ereignis in den letzten 30 Tagen - für ein erneutes ischämisches Ereignis untersuchte.

Die SAMMPRIS-Studie aus dem Jahr 2011 stellt die bisher einzige multizentrische, prospektive, randomisierte klinische Studie dar, die bei Patienten mit symptomatischen, arteriosklerotischen bedingten intrakraniellen Stenosen die Wirksamkeit der interventionellen Stentimplantation mit der intensivierten medikamentös-konservativen Therapie vergleicht.⁷⁴ Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht dem, welches bereits in der WASID-Studie untersucht wurde - ischämisches Ereignis in den letzten 30 Tagen aufgrund einer 70-99% igen in-

⁷² Vgl. Connors/Wojak 1999; Vgl. Mori et al. 1998; Vgl. Mori et al. 2000; Vgl. Marks et al. 2005; Vgl. Marks et al. 2006

⁷³ Vgl. SSYLVIA study investigators 2004; Vgl. Rasmussen et al. 2000; Vgl. Morris et al. 1999; Vgl. du Mesnil de Rochemont et al. 2005

⁷⁴ Vgl. Chimowitz et al. 2011a

trakraniellen Stenose. Eine vorbestehende thrombozytenaggregationshemmende Medikation wurde nicht gefordert.

In der zwei-armigen Studie wurde der Wingspan-Stent gegen eine aggressive konservativ-medikamentöse bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen - Stenosegrad 70-99% - untersucht. Bei dem Wingspan-Stent hat es sich um eine neue Generation von selbstexpandierenden Stents, bei denen ein zweizeitiges Vorgehen notwendig ist. Zunächst kommt es zu einer unterdimensionierten Vordilatation durch eine Ballonangioplastie. Im Anschluss wird der selbstexpandierende Stent in die bereits vordilatierte stenotische Läsion implantiert, so dass es im weiteren Verlauf zu einer weiteren Aufdehnung des stenotischen Segments kommt. Die thrombozytenaggregationshemmende Medikation bestand aus Acetylsalicylsäure 325 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag. Der medikamentös-konservative Arm der Studie umfasste neben einer aggressiven thrombozytenaggregationshemmenden Medikation bestehend aus Acetylsalicylsäure 325 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag, eine lebensstilmodifizierende Therapie - Einleitung Statintherapie mit angestrebten LDL-Cholesterinwerten $< 70\text{mg/dl}$ und eine strikte Kontrolle der sonstigen Risikofaktoren wie Blutdruckeinstellung, Nikotinverzicht, etc. Die Studie wurde nach Einschluss von 451 Patienten vorzeitig gestoppt, da es einen eindeutigen Vorteil zu Gunsten der konservativ-medikamentösen Therapie gab. Der primäre Endpunkt, die Schlaganfallrate nach 30 Tagen betrug in der Stent-Gruppe 14,7% und in dem medikamentös behandelten Arm 5,8%. Jenseits der 30-Tage waren die Ereignisraten in beiden Gruppen gleich. Somit lag die Zahl der ischämischen Ereignisse in der konservativ-medikamentösen Gruppe niedriger als erwartet. Zum anderen war die periinterventionelle Komplikationsrate von 14,7% im interventionellen Arm höher als vermutet.⁷⁵

5.12.5 Kritik an der SAMMPRIS-Studie

In der Folge wurden Bedenken gegenüber der SAMMPRIS-Studie geäußert. Durch die Ergebnisse der Studie, vor allem durch die hohe periinterventionelle Komplikationsrate, wurde zunächst mangelnde Erfahrung bei der interventionellen Behandlungen intrakraniellen Stenosen seitens der Untersucher geäußert. Derdeyn et al. konnten mit Ihrer Analyse der SAMMPRIS-Daten belegen, dass die Erfahrung der Untersucher und der Ort der Intervention keinen Einfluss

⁷⁵ Vgl. ebd.

auf die Komplikationsrate hat. Vielmehr konnte nachgewiesen werden, dass Interventionalisten, die weniger Erfahrungen mit dem Wingspan-System hatten, eine geringere Komplikationsrate aufwiesen.⁷⁶

Ein weiterer Kritikpunkt an der Studie war, dass das in der Studie genutzte Stentsystem - Wingspan-Stent, ein selbstexpandierender Stent - nur für diejenigen Patienten zugelassen war, bei denen eine medikamentöse Therapie versagt hatte. 35,3% der Patienten, die in der Studie interventionell behandelt wurden, hatten zuvor keine thrombozytenaggregationshemmende Medikation erhalten. Somit spiegelt das Vorgehen nicht die gängige Praxis wieder, die nach einem ischämischen Ereignis zunächst eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation vorsieht und erst bei einem erneuten ischämischen Ereignis unter einer Thrombozytenaggregationshemmung eine endovaskuläre Therapie plant. Eine mögliche Indikationsausweitung für Patienten, die erstmalig symptomatisch wurden, ist somit nicht absehbar.⁷⁷

Außerdem kam es im Rahmen der SAMMPRIS-Studie zu einem undifferenzierten Einschluss aller Patienten mit hochgradigen Stenosen, eine Differenzierung der Stenosecharakteristika fand nicht statt. Dies erscheint jedoch zentral, da intrakranielle Stenosen Schlaganfälle durch die Bildung von Thrombembolien, durch Verschluss von perforierenden Arterien und durch eine hämodynamische Insuffizienz bei unzureichender Kollateralisierung auslösen können.⁷⁸ In diesem Zusammenhang ergab die Analyse des in der SAMMPRIS-Studie behandelten Patientenkollektivs eine Häufung der symptomatischen Stenosen der A.cerebri media. Im interventionellen Arm der Studie lag eine Beteiligung der A. cerebri media in 41% der Fälle vor. Diese Läsionen sind jedoch endovaskulär häufig schwierig zu erreichen, da sie relativ weit distal lokalisiert sind und nicht selten Bifurkationsstenosen aufweisen. Zudem weist die A. cerebri media viele abgehende perforierende Gefäße wie die lentikulostriatalen Gefäße auf, die okkludieren und somit cerebrale Ischämien auslösen können. Insgesamt sind diese Läsionen mit einer Stentangioplastie schwierig zu behandeln und weisen darüber hinaus eine hohe Rate an Rezidivstenosen auf. Erfahrene Interventionalisten führen aus diesem Grund häufig nur Angioplastien ohne Stentimplantation durch.⁷⁹

⁷⁶ Vgl. Derdeyn/Fiorella/Lynn 2012

⁷⁷ Vgl. Wang et al. 2013

⁷⁸ Vgl. Akins et al. 1998; Vgl. Marzewski et al. 1982; Vgl. Bogousslavsky/Regli 1983; Vgl. Wechsler et al. 1986; Vgl. Craig et al. 1982

⁷⁹ Vgl. Marks et al. 2006

Im Rahmen der Einschlusskriterien der SAMMPRIS-Studie wurde ein ischämischer Ereignis in den zurückliegenden dreißig Tagen gefordert. Gerade in den ersten Wochen nach einem Schlaganfall scheinen die auslösenden Plaques besonders instabil und verletzlich zu sein, so dass eine frühe Intervention mit einem nicht unerheblichen Komplikationsrisiko einhergehen kann. Eine antithrombotische Medikation führt zu einer Stabilisierung der Plaque und kann daher das Behandlungsrisiko senken.⁸⁰

Im Anschluss an die SAMMPRIS-Studie kam es zu einer unzureichenden Analyse der Komplikationen im interventionellen Arm der Studie. Im interventionellen Arm der Studie trat in zehn Fällen eine Blutungskomplikation auf. Ob es sich dabei um Gefäßverletzungen bedingt durch das Kathettermaterial oder um Reperfusionssphänomene handelt, wurde nicht abschließend geklärt. Somit ist die Beurteilung der Komplikationsrate im interventionellen Arm erschwert.⁸¹

Fraglich ist weiterhin, ob das aggressive konservative Therapieregime aus der SAMMPRIS-Studie konsequent im klinischen Alltag umgesetzt werden kann. Diesbezüglich sind entsprechende Programme bzw. Schulungen in der Versorgung dieses gefährdeten Patientenkollektivs notwendig.

⁸⁰ Vgl. Gray/Yadav/Verta 2007; Vgl. Topakian/Strasak/Sonnberger 2007

⁸¹ Vgl. Derdeyn/Fiorella/Lynn 2012

5.12.6 Veröffentlichungen über intrakranielles Stenten nach SAMMPRIS

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie folgten weitere Veröffentlichungen über intrakranielles Stenten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass es in manchen Fällen im Rahmen der Datenerhebungen zu zeitlichen Überschneidungen mit der SAMMPRIS-Studie kam. Somit konnten die gewonnen Erkenntnisse aus der SAMMPRIS-Studie nicht in alle der vorliegenden Arbeiten übernommen werden.

Studie	Jahr	Zahl	Erfolg	Follow-up	Kompl.	Re-Stenose
Yu et al. ⁸²	2013	95	93,7%	41 Monate	3,1%	—
Park et al. ⁸³	2013	11	100%	67 Monate	11,6%	0%
Gandini et al. ⁸⁴	2013	21	100%	20 Monate	4,8%	0%
Rohde et al. ⁸⁵	2013	100	94,0%	1 Monat	25%	—
Kim et al. ⁸⁶	2012	77	87,0%	29 Monate	7,7%	3,1%
Moha et al. ⁸⁷	2012	34	97,0%	15 Monate	2,9%	0%
Tarlov et al. ⁸⁸	2012	41	100%	14 Monate	20%	7,5%
Jiang et al. ⁸⁹	2012	637	94,6%	—	13,7%	11,1%
Li et al. ⁹⁰	2012	30	100%	18	13,3%	5,3%
Vaida et al. ⁹¹	2012	189	99,5%	7 Monate	2,3%	2,3%
Costalat et al. ⁹²	2011	60	95,2%	13 Monate	6,3%	2,0%
Jin et al. ⁹³	2013	226	—	39 Monate	11,6%	5,2%
Zhang et al. ⁹⁴	2012	53	98,1%	18 Monate	6,0%	4,0%
Kurre et al. ⁹⁵	2012	397	98,0%	—	11,6%	—
Yu et al. ⁹⁶	2012	57	93,0%	—	8,8%	—
Vaida et al. ⁹⁷	2012	95	93,4%	16	1,9%	0%
Zhang et al. ⁹⁸	2013	61	98,4%	24	10,0%	3,3%

Tabelle 5.1: Übersicht über intrakranielles Stenten nach SAMMPRIS

5.13 Ausblick

Die SAMMPRIS-Studie stellt mit Ihren Ergebnissen einen Einschnitt in der interventionellen Therapie intrakranieller Stenosen dar. So kam es in der Vergangenheit zu einer zunehmenden Anzahl von Patienten, die mittels intrakranieller Stentimplantation behandelt wurden. Dabei wurde über sehr gute technische Erfolgsraten, geringe Restenoserraten und akzeptable Komplikationsraten berichtet. Eigens für die intrakranielle Anwendung wurden Stentsysteme wie das in der SAMMPRIS-Studie genutzte Wingspan-Stentsystem entwickelt.

Obwohl es berechtigte Kritik an der SAMMPRIS-Studie gab, liefert sie mit ihrem multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studiencharakter Hinweise für eine mögliche Gruppe von Patienten, denen durch eine intrakranielle Stentimplantation geholfen werden könnte. Eine primäre intrakranielle Stentimplantation mit dem Wingspan-Stent bei Patienten, die eine erstmalig symptomatische Stenose der intrakraniellen Gefäße aufweisen, kann anhand der Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie derzeit nicht empfohlen werden.⁹⁹

Zukünftige Studien müssen das betreffende Patientenkollektiv beschreiben, welchem durch eine intrakranielle Stentimplantation geholfen werden kann. Dazu sind - ähnlich wie die SAMMPRIS-Studie - Studien notwendig, die einen multizentrischen, prospektiven, randomisierten Aufbau folgen. Dabei sollte eine Reihe von Faktoren beachtet werden.

Zum Inhalt zukünftiger Studien sollte die weiterführende Evaluierung einer Angioplastie ohne Stentimplantation gehören. Marks et al berichten in Ihrer Arbeit über ermutigende Ergebnisse einer alleinigen Ballonangioplastie von Stenosierungen der A.cerebri media, da diese häufig mit dem Stent tragenden Kathetermaterial erschwert zu erreichen sind und eine erhöhte Rate von Restenosierung nach einer Stentimplantation aufweisen.¹⁰⁰ Dumont et al. berichten in Ihrer Arbeit aus dem Jahr 2012 über eine submaximale Angioplastie ohne Stentimplantation zur Behandlung von konservativ therapierefraktären intrakraniellen Stenosen. Insgesamt ergaben sich für 32 Patienten Verlaufsdaten, in 91% der Fälle waren die Patienten ein Jahr nach dem Eingriff symptomfrei geblieben.¹⁰¹ Weitere Möglichkeiten bestehen in der Applikation von Medikamenten-freisetzenden Ballons, die bereits seit 2004 in der Kardiologie verwendet werden. Diese werden vor allem bei In-Stent-Restenosen eingesetzt und bedürfen zunächst einer konventionellen Ballonangioplastie. Im Anschluss erfolgt die Applikation eines medikamenten-beschichteten Ballons. Aufgrund einer Inflationszeit von ca. 60 Sekunden kann eine ausreichende Menge des Medikaments - vorwiegend Paclitaxel - in die Gefäßwand appliziert werden.¹⁰²

Zudem sollten zukünftige Studien zum Inhalt haben, Stenosen auszumachen, die besonders von einer Stentimplantation profitieren könnten. Die aufschluss-

⁹⁹ Vgl. Neumann-Haefelin 2014

¹⁰⁰ Vgl. Marks et al. 2006

¹⁰¹ Vgl. Dumont et al. 2012

¹⁰² Vgl. Speck et al. 2006

reichste Arbeit über die Auswirkungen der Stenosenmorphologie lieferten Mori et al. mit Ihrer Arbeit. Sie berichteten über die Erfahrungen nach einer alleinigen Ballonangioplastie, ausgehend von der Länge, der Exzentrizität und der Lokalisation der Stenose. Damit konnte die Arbeitsgruppe belegen, dass die Restenosierung und das Schlaganfallrisiko nach PTA von morphologischen Kriterien abhängen. Stenosen werden daher aufgrund ihrer morphologischen Erscheinung in drei Gruppen eingeteilt. Der Typ A umfasst kurzstreckige Stenosen kleiner 5 mm, die sich entweder konzentrisch oder leicht exzentrisch, aber nicht okkludiert darstellen. Mori et al. berichteten von einer periprozeduralen Schlaganfallrate von 8% und einer 1-Jahresrestenoserate von 0% bei Typ A Läsionen. Typ B Läsionen sind zwischen 5 und 10 mm lang und stellen sich exzentrisch oder total okkludiert dar. Außerdem beschreibt die Typ B Läsion eine Stenose, die nicht älter als 3 Monate ist. Für diese Gruppe gilt eine Erfolgsrate der PTA von 86% und eine 1 -Jahresrestenoserate von 33%. Die Typ C Stenose stellt sich als langstreckige Läsion dar, die länger ist als 10 mm, verwunden oder okkludiert und älter als drei Monate ist. Für diesen Typ gelten eine periprozedurale Schlaganfallrate von 67% und eine 1-Jahresrestenoserate von 100% im Rahmen der alleinigen Ballonangioplastie.¹⁰³ Diese Beobachtungen zeigen, dass angiographische Kriterien bei der Einschätzung zur Durchführbarkeit von endovaskulären intrakraniellen Verfahren helfen können.

Außerdem könnten Patienten mit höchstgradigen, überwiegend hämodynamisch relevanten Stenosen mit unzureichender Kollateralisierung von einer Stentimplantation profitieren. In unserer Studie ergab sich in zwei Fällen eine progrediente ischämische Symptomatik, die alleine durch körperlichen Lagewechsel ausgelöst werden konnte. Im Anschluss an die Stentimplantation waren die Symptome nicht mehr auslösbar. Liebeskind et al. konnten nachweisen, dass ein schlechter Kollateralfluss im Rahmen hochgradiger Stenosen das Risiko für einen erneuten Schlaganfall um mehr als das Vierfache erhöht. Dies gilt auch unter intensivierter medikamentöser Therapie.¹⁰⁴ Ob eine primäre Stentimplantation in diesem Zusammenhang von Vorteil ist bleibt abzuwarten, da prospektiv, randomisierte, multizentrisch angelegte Studien fehlen.

Ein weiterer Aspekt, der untersucht werden sollte, ist der, ob die Lokalisation einer flussrelevanten Stenose Auswirkungen auf das Outcome nach einem

¹⁰³Vgl. Mori et al. 1998

¹⁰⁴Vgl. Liebeskind et al. 2011

interventionellen Eingriff hat. So besitzen gerade die A.cerebri media und die A.basilaris viele perforierende Gefäße wie die lentikulostriatalen Gefäße und die Hirnstamm versorgenden Gefäße, die durch einen implantierten Stent okkludieren können und folglich eine Ischämie auslösen können.

Ein weiterer Aspekt der zu untersuchen ist, betrifft die zur Intervention zur Verfügung stehenden Stentsysteme. In der SAMMPRIS-Studie handelte es sich mit dem Wingspan-Stent um den ersten selbstexpandierenden Stent für den intrakraniellen Einsatz und stellt somit einen Prototyp dar. Weitere Entwicklungen in diesem Bereich sind notwendig, um mögliche Stentsystem-assoziierte Komplikation zu reduzieren. Vor dem Einsatz selbstexpandierender Stents kamen ballontragende Stentsysteme zum Einsatz. Zudem werden in der Kardiologie drug-eluting Stents eingesetzt, die ebenfalls eine mögliche Option darstellen könnten. Nach Gebrauch von Zytostatika-beschichteten Stentsystemen im Rahmen von koronaren Interventionen konnten geringere In-Stent-Restenosen nachgewiesen werden. Die SIRIUS-Studie ergab sechs Monate nach erfolgter Intervention eine Reduktion der Restenoserate von 35,4% bei unbeschichteten Stents auf 3,2% bei Sirolimus beschichteten Stentsystemen.¹⁰⁵ Ein weitere zu untersuchender Ansatz besteht in der Möglichkeit von biokompatiblen Stentsystemen, die im Verlauf resorbierbar sind. Diese einzelnen Stentcharakteristika sollten gegeneinander getestet werden, um mögliche Vor- und Nachteile der einzelnen Systeme herauszuarbeiten. Unterschiedliche Stentsysteme könnten zudem die Indikationen für deren intrakraniellen Einsatz ausdehnen. Berkhemer et al. untersuchten insgesamt 500 Patienten, die innerhalb der letzten sechs Stunden einen akuten ischämischen Schlaganfall entwickelt hatten. Die Patienten wurden randomisiert entweder konventionell mittels Thrombolyse (n=267) oder zusätzlich mit einer intraarteriellen Therapie behandelt (n=233). Die intraarterielle Therapie konnte eine lokale Lysetherapie und/oder eine mechanische Thrombektomie z.B. mittels eines wieder einholbaren Stents beinhalten. Insgesamt wurde in 190 Fällen ein wieder einholbarer Stent genutzt, um den Thrombus zu beseitigen. Insgesamt zeigte sich im Anschluss ein verbessertes klinisches Outcome, ein Unterschied in der Mortalität ergab sich nicht.¹⁰⁶

Kommende Studien sollten die medikamentös-konservativen Therapieversager als zu untersuchendes Patientenkollektiv nutzen. Dabei muss die aggressive

¹⁰⁵Vgl. Moses et al. 2003

¹⁰⁶Vgl. Berkhemer et al. 2015

medikamentös-konservative Therapie mit innovativen endovaskulären Eingriffen verglichen werden. Als aggressives medikamentös-konservatives Konzept verspricht das Regime der SAMMPRIS-Studie Orientierungsmöglichkeiten.

In der vorliegenden Arbeit konnten drei Patienten als medikamentös therapieresistente Patienten identifiziert werden, was einem Anteil von 27,3 % entspricht. Durch die interventionelle Behandlung konnte bei diesen Patienten im weiteren kein erneutes ischämisches Ereignis beobachtet werden. In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind insgesamt neun Patienten aus der SAMMPRIS-Studie, die unter dem konservativen Behandlungsregime mit dualer Plättchenhemmung eine progrediente ischämische Symptomatik aufwiesen. Diese wechselten in den interventionellen Arm der Studie und wurden mittels intrakranieller Stentimplantation behandelt.¹⁰⁷ Damit kann bei ischämischen Rezidivereignissen unter aggressiver medikamentöser Therapie eine intrakranielle Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer interventioneller Erfahrung erwogen werden. Die primäre Therapie bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen sollte weiterhin eine intensivste medikamentös-konservative Therapie darstellen.

¹⁰⁷Vgl. Chimowitz et al. 2011a

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit erfasst die Patienten, die zwischen März 2006 und März 2007 aufgrund einer symptomatischen intrakraniellen Stenose des vertebrobasilären Stromgebiets an der Universitätsklinik Marburg in der Abteilung für Neuroradiologie interventionell behandelt wurden. Insgesamt wurden elf Patienten interventionell mittels intrakranieller Stentimplantation behandelt und retrospektiv erfasst. Das Ziel der Arbeit war, die Patienten in Bezug auf die technische Erfolgsrate, das klinische Outcome nach der Intervention und die Beurteilung des klinischen Langzeitverlaufs zu analysieren. Von besonderem Interesse war das Patientenkollektiv, welches trotz aggressiver medikamentöser Therapie eine progrediente ischämische Symptomatik entwickelte.

Zwischen März 2006 und März 2007 wurden bei elf Patienten dreizehn behandlungswürdige Stenosen des vertebrobasilären Stromgebiets diagnostiziert und einer interventionellen Angiographie zugeführt (neun m, zwei w, Alter 50 - 77 Jahre, im Mittel 63,3 Jahre). Neun von elf Patienten erhielten bereits vor dem qualifizierenden ischämischen Ereignis eine antithrombotische Medikation. Drei Patienten entwickelten unter einer aggressiven antithrombotischen Medikation bestehend aus ASS und Clopidogrel bzw. einer Kombination von Marcumar und Clopidogrel eine progrediente ischämische Symptomatik. Der präinterventionelle Stenosegrad betrug im Mittel 87,4% (SA 2,64).

Von den zwölf erfolgreich interventionell behandelten Läsionen konnten zehn (83,3%) während des ersten Versuchs mit dem Stent tragenden Kathetermaterial erreicht werden. In den beiden anderen Fällen konnte nach einem Wechsel des Kathetermaterials in einem zweiten Versuch eine erfolgreiche Stentimplantation durchgeführt werden. Die technische Erfolgsrate lag insgesamt bei 92,3%. Der postinterventionelle Stenosegrad betrug im Mittel 15,6% (SA 3,62). Die periinterventionelle Komplikationsrate, die mit einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandes einherging lag bei 9,1%. Nicht neurologische Komplikationen konnten nicht nachgewiesen werden. Neu aufgetretene Diffusionsstörungen ergaben sich in 66,7% der behandelten Fälle, wobei es jedoch nur in einem Fall

zu einer klinisch objektivierbaren Verschlechterung des Allgemeinzustands kam. In vier Fällen, in denen die medikamentöse Therapie versagt hatte, konnte nach interventioneller Behandlung kein erneutes ischämisches Ereignis dokumentiert werden. In zwei Fällen ergab sich eine vorwiegend hämodynamisch begründete ischämische Symptomatik bedingt durch eine unzureichende Kollateralisierung. Im Anschluss an die Stentimplantation zeigte sich ein normalisiertes Flussprofil, weitere Ischämien konnten nicht beobachtet werden.

Der Nachbeobachtungszeitraum war individuell sehr verschieden und betrug in fünf Fällen bis zu 42 Monaten, während die anderen Patienten der langfristigen Nachsorge nicht zur Verfügung standen. Im Mittel wurden die Patienten 19,6 Monate nachbeobachtet (SA 12,37). Im langfristigen Verlauf ergab sich in 72,7% der Fälle eine Beschwerdebesserung bzw. eine Stabilisierung des klinisch-neurologischen Allgemeinzustands. Die medikamentös therapierefraktären Patienten zeigten sich nach erfolgter Intervention ebenfalls beschwerdegebessert. Die Schlaganfallrate betrug insgesamt 27,3%, die Rate an erneuten ischämischen Ereignissen in dem behandelten Stromgebiet lag bei 18,2%. In einem Fall ergab sich eine asymptotische Restenosierung auf 54%, die Restenoserate betrug somit 9,1%.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen, die trotz einer aggressiven antithrombotischen Medikation symptomatisch sind, eine intrakranielle Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer interventioneller Erfahrung in Betracht gezogen werden kann. Die primäre Therapie bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen sollte weiterhin eine intensiviertere medikamentös-konservative Therapie darstellen.

7 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg

Dr. med. Adamkiewicz in Marburg

Prof. Dr. med. Basler in Marburg

Prof. Dr. med. Baum in Marburg

Prof. Dr. med. Bien in Marburg

Prof. Dr. med. Eilers in Marburg

Prof. Dr. med. Faß in Kassel

Dr. Feuser in Marburg

Prof. Dr. med. Gerdes in Marburg

Dr. med. Grundmann in Marburg

Prof. med. Grzeschik in Marburg

Prof. Dr. med. Gudermann in Marburg

Prof. Hartzenberg in Stellenbosch

Prof. Dr. med. Hermann-Lingen in Marburg

Prof. Dr. med. Hertl in Marburg

Prof. Hilt in Marburg

Dr. Jungclas in Marburg

Dr. Kill in Marburg

Prof. Klenk in Marburg

Prof. Koolmann in Marburg

Prof. Krieg in Marburg

Prof. Kroll in Marburg

Prof. Dr. med. Lang in Marburg

PD Dr. med. Lenz in Marburg

Prof. Dr. med. Lill in Marburg

Prof. Dr. med. Lohoff in Marburg

Prof. Dr. med. Maier in Marburg

Dr. Dr. Mandrek in Marburg

Prof. Dr. med. Moll in Marburg

Prof. Dr. Dr. med. Mueller in Marburg
Prof. Dr. med. Mutters
Prof. Dr. med. Neuzner in Kassel
Prof. Dr. med. Oertel in Marburg
Dr. med. Raible in Kassel
Dr. med. Rausch in Marburg
Prof. Dr.med. Dr.phil. Remschmidt
Prof. Dr. med. Renz
Prof. Dr. med. Richter
Dr. med. L.Schmidt in Marburg
Dr. med. S.Schmidt in Marburg
Dr. med. Schmidt in Marburg
Dr. med. Schrader in Marburg
Prof. Dr. med. Vogelmeier in Marburg
Prof. Dr. med. Wagner in Marburg
Prof. Dr. med. Weiler in Marburg
PD Dr. med. Wennemuth in Marburg
Prof. Dr. med. Werner in Marburg
PD Dr. med. Westermann in Marburg
Prof. Dr. med. Wulf in Marburg

8 Dank

Hiermit möchte ich mich zu allererst bei Herrn Prof. Dr. med Bien, Leiter der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Marburg, bedanken, der mir diese Arbeit ermöglicht hat. Ein weiterer grosser Dank gilt Herrn Dr. med Ingo Kureck, der ständiger Antreiber war und mir stets fachkundig zur Seite stand.

Einen besonderen Dank möchte ich zudem dem Team der Abteilung für Neuroradiologie aussprechen, die mir bei der alltäglichen Arbeit immer engagiert zur Seite standen. Ein weiterer grosser Dank gilt Jens Koolwaay, der mir in technisch dunklen Zeiten zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Frau Kirsten Lübbesmeyer und meinen Eltern Christa und Albert Lübbesmeyer bedanken, die mich in Stunden größter Sorge um die Fertigstellung der Arbeit, immer wieder angetrieben haben und stets für mich da waren.

Münster, 7. Dezember 2015

Literaturverzeichnis

- Abizaid, A et al. (2001), *Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial*, in: *Circulation*, 104, S. 533–538.
- Akins, Paul T. et al. (1998), *Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography*, in: *Stroke*, 29, S. 433–438.
- Albers, GW et al. (2001), *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke*. in: *Chest*, 119, S. 300–320.
- Alexander, M et al. (2014), *E-062 Intracranial Stenting for Atherosclerotic disease with Aggressive Anti-platelet Therapy Management: A Consecutive Series of 154 Patients*, in: *Journal of Neurointerventional Surgery*, 6, S. Suppl 1 A68.
- Ausman, James I. et al. (1985), *Vertebrobasilar insufficiency: A review*, in: *Arch Neurology*, 42, S. 803–808.
- Barth, A et al. (2000), *Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy*, in: *Stroke*, 31, S. 1824–1828.
- Bücheler, Egon/Lackner, Klaus-Jürgen/Thelen, Manfred (2006), *Einführung in die Radiologie*, Georg Thieme Verlag.
- Bendszus, M et al. (1999), *Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study*, in: *Lancet*, 354, S. 1594–1597.
- Benninghoff/Drenckhahn (2005), *Anatomie*, Elsevier Urban&Fischer.
- Berkhemer, OA et al. (2015), *A randomized trial of intraarterial Treatment for acute ischemic stroke*, in: *The New England Journal of Medicine*, 372, S. 11–20.
- Bhadelia, RA et al. (2001), *Efficacy of MR angiography in the detection and characterization of occlusive disease in the vertebrobasilar system*, in: *Journal of Computer Assisted Tomography*, 25, S. 458–465.
- Bhatt, DL et al. (2006), *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*, in: *New England Journal of Medicine*, 354, S. 1706–1717.
- Bogousslavsky, J./Regli, F. (1983), *Prognosis of symptomatic intracranial obstruction of internal carotid artery*, in: *European Neurology*, 17, S. 714–718.

- Britt, PM et al. (2000), *Incidence of postangiographic abnormalities revealed by diffusion-weighted MR imaging*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 21, S. 55–59.
- C Takis, ES et al. (1997), *Intracranial angioplasty: experience and complications*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 18, S. 1661–1668.
- Caplan, L et al. (1985), *Occlusive disease of the middle cerebral artery*, in: *Neurology*, 35, S. 975–982.
- Caplan, LR (2004), *Advances in stroke research: basic science, treatment, and clinical trials outcomes*, in: *Reviews in Neurological Diseases*, 1, S. 91–94.
- Caplan, LR et al. (2004), *New England Medical Center Posterior Circulation Registry*, in: *Ann Neurology*, 56, S. 389–398.
- CAPRIE Steering Committee (1996), *A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)*, in: *Lancet*, 348, S. 1329–1339.
- Carter, A. et al. (1995), *Is transcranial doppler a worthwhile addition to screening tests for cerebrovascular disease*, in: *Journal of vascular surgery*, 21, S. 90–97.
- Chimowitz, M/Lynn, M/Howlett-Smith, H (2004), *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: final results*, in: *Stroke*, 35, S. 235.
- Chimowitz, MI et al. (1995), *The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study*, in: *Neurology*, 45, S. 1488–1493.
- Chimowitz, MI et al. (2011a), *Stenting versus Aggressive Medical Therapy for intracranial arterial stenosis*, in: *New England Journal of Medicine*, 365, S. 993–1003.
- Chimowitz, MI et al. (2005), *Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis*, in: *New England Journal of Medicine*, 352, S. 1305–1316.
- Chimowitz, MI et al. (2011b), *Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial*, in: *Stroke*, 20, S. 357–368.
- Clark, Wayne M. et al. (1995), *Safety and efficacy of percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic stenosis*, in: *Stroke*, 26, S. 1200–1204.
- Connors, J/Wojak, J (1999), *Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results*, in: *Journal of Neurosurgery*, 91, S. 415–423.

- Cosottini, M et al. (2005), *Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting*, in: *Stroke*, 36, S. 2389–2393.
- Costalat, V/Maldonado, IL/Vendrell, JF et al. (2011), *Endovascular treatment of symptomatic intracranial stenosis with the Wingspan stent system and Gateway PTA ballon: a multicenter series of 60 patients with acute and midterm results. Clinical article*, in: *Journal of Neurosurgery*, 115, S. 686–693.
- Craig, DR et al. (1982), *Intracranial internal carotid stenosis*, in: *Stroke*, 13, S. 825–828.
- Dagirmanjian, A et al. (1995), *High resolution, magnetization transfer saturation, variable flip angle, time-of-flight MRA in the detection of intracranial vascular stenoses*, in: *Journal of Computer Assisted Tomography*, 19, S. 700–706.
- Derdeyn, CP et al. (2014), *Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial*, in: *The Lancet*, 383, S. 333–341.
- Derdeyn, CP et al. (2013), *Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis*, in: *Stroke*, 44, S. 41–44.
- Derdeyn, CP/Fiorella, D/Lynn, MJ et al. (2012), *Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial*, in: *The Journal of the Society of Neurointerventional Surgery*, 5, S. 528–533.
- Diener, H et al. (2004), *Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The MATCH trial results*, in: *Lancet*, 364, S. 331–334.
- Diener, HC et al. (1997), *European stroke prevention study 2. Efficacy and safety data*, in: *Journal of the Neurological Sciences*, 151, S. 1–77.
- Donnan, GA et al (1989), *Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia*, in: *Lancet*, 2, S. 643–647.
- Dotter, C et al. (1983), *Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: Preliminary report*, in: *Radiology*, 147, S. 259–260.
- Dotter, Charles T./Judkins, Melvin P. (1964), *Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application*, in: *Circulation*, 30, S. 654–670.
- Drenckhahn, Detlev/Benninghoff, Alfred; Drenckhahn, Detlev (Hrsg.) (2004), *Anatomie*, Elsevier Urban&Fischer.

- Dumont, TM et al. (2012), *Revisiting Angioplasty without stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis after the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) study*, in: *Neurosurgery*, 71, S. 1103–1110.
- Everding, KJ van et al. (1998), *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke*, in: *Stroke*, 29, S. 1783–1790.
- Farb, A et al. (2002), *Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans*, in: *Circulation*, 105, S. 2974–2980.
- Farrel, B. et al. (1991), *The United Kingdom transient ischaemic attack (UK - TIA) aspirin trial: final results*, in: *Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 54, S. 1044–1054.
- Feyter, PJ de et al. (1999), *Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography*, in: *Circulation*, 100, S. 1777–1783.
- Fiebach, JB et al. (2002), *CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke*, in: *Stroke*, 33, S. 2206–2210.
- Fiorella, D et al. (2007a), *A 7 year experience with balloon-mounted coronary stents for the treatment of symptomatic vertebrobasilar intracranial atheromatous disease*, in: *Neurosurgery*, 61, S. 236–242.
- Fiorella, David et al. (2007b), *US Multicenter experience with the Wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous Disease: Periprocedural results*, in: *Stroke*, 38, S. 881–887.
- Fischman, David L et al. (1994), *A randomized trial comparison of coronary stent placement and angioplasty in the treatment of coronary artery disease*, in: *New England Journal of Medicine*, 331, S. 496–501.
- Gandini, R/Chiaravalloti, A/al., Pampana et (2013), *Intracranial atheromatous disease treatment with the Wingspan stent system: evaluation of clinical, procedural outcome and restenosis rate in a single-center series of 21 consecutive patients with acute and mid-term results*, in: *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115, S. 741–747.
- Garas, SM/Huber, P/Scott, NA (2001), *Overview of therapies for prevention of restenosis after coronary interventions*, in: *Pharmacology & Therapeutics*, 92, S. 165–178.
- Glass, TA et al. (2002), *Outcome at 30 days in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry*, in: *Neurology*, 59, S. 369–376.

- Goldstein, LB et al. (2008), *Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study*, in: *Neurology*, 70, S. 2364–2370.
- Gomez, Camilo R. et al. (2000), *Elective Stenting of Symptomatic Basilar Artery Stenosis*, in: *Stroke*, 31, S. 95–99.
- Gomez, Camilo R/Orr, Sean C (2001), *Angioplasty and stenting for primary treatment of intracranial arterial stenoses*, in: *Neurology*, 58, S. 1687–1690.
- Gray, WA/Yadav, JS/Verta, P et al (2007), *The CAPTURE registry:predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting*, in: *Catheter Cardiovascular Interventions*, 70, S. 1025–1033.
- Gröschel, K et al. (2009), *A systematic review on Outcome after Stenting for Intracranial Atherosclerosis*, in: *Stroke*, 40, S. 340–347.
- Haan, R de et al. (1995), *The clinical meaning of Rankin handicap grades after stroke*, in: *Stroke*, 26, S. 2027–2030.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002), *Heart Protection Study of cholest lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. in: *Lancet*, 360, S. 7–22.
- Heyden, S/Heyman, A/Goree, JA (1970), *Nonembolic occlusion of the middle cerebral and carotid artery - a comparison of predisposing factors*, in: *Stroke*, 1, S. 363–369.
- Hoffmann, R et al. (1999), *Tissue proliferation within and surrounding stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique*, in: *American Journal of Cardiology*, 83, S. 1170–1174.
- Hopkins, LN et al. (1987), *Vertebrobasilar insufficiency: Part 2 - Microsurgical treatment of intracranial vertebrobasilar disease*, in: *Neurosurgery*, 66, S. 662–674.
- Horowitz/Levy (2005), *Neuroendovascular Surgery.Prog Neurol Surg*. Karger Verlag.
- Jaeger, HJ et al. (2001), *Diffusion-weighted MR Imaging after Angioplasty or Angioplasty plus Stenting of Arteries supplying the brain*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 22, S. 1251–1259.
- James, SK et al. (2012), *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack*, in: *Circulation*, 125, S. 2914–2921.
- Jansen, Olav/Forsting, Michael/Sartor, Klaus; Mödder, Ulrich (Hrsg.) (2008), *Neuroradiologie*, Georg Thieme Verlag.

- Jiang, Wei-Jian et al. (2007), *Symptomatic intracranial stenosis: cerebrovascular complications from elective stent placement*. in: *Radiology*, 243 Nr. 1, S. 188–197 [URL: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2431060139](http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2431060139).
- Jiang, WJ/Cheng-Ching, E/Abou-Chebl, A et al. (2012), *Multicenter analysis of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis*, in: *Neurosurgery*, 70, S. 25–30.
- Jiang, WJ et al. (2006), *Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis*, in: *Neurology*, 66, S. 1868–1872.
- Jin, M et al. (2013), *Higher risk of recurrent ischemic events in patients with intracranial in-stent restenosis*, in: *Stroke*, 44, S. 2990–2994.
- John, C et al. (1997), *Computertomographische Diagnostik bei akuter Hirnischämie*, in: *Radiologie*, 37, S. 853–858.
- Johnston, SC et al. (2013), *Platelet-orientated inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design*, in: *International Journal of Stroke*, 8, S. 479–483.
- Kasner, SE/Chimowitz, MI/Lynn, MJ et al. (2006), *Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis*, in: *Circulation*, 113, S. 555–563.
- Kim, KS/Hwang, DH/Ko, YH et al. (2012), *Usefulness of stent implantation for treatment of intracranial atherosclerotic stenoses*, in: *Neurointervention*, 7, S. 27–33.
- Komotar, Ricardo J et al. (2005), *The natural history of intracranial carotid artery atherosclerosis*, in: *Neurosurgical Focus*, 18, S. 34.
- K.Poeck/W.Hacke (2006), *Neurologie*, Springer.
- Kurre, W/Brassel, F/Brüning, R et al. (2012), *Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses: analysis of the INTRASTENT multicentric registry*, in: *Neuroradiology*, 54, S. 43–50.
- Levy, Elad I et al. (2001), *Transluminal stent-assisted angioplasty of the intracranial vertebrobasilar system for medically refractory, posterior circulation ischemia: early results*, in: *Neurosurgery*, 48, S. 1215–1221.
- Ley-Pozo, J/Ringelstein, EB (1990), *Noninvasive Detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery*, in: *Neurology*, 28, S. 640–647.
- Li, J/Zhao, W/Gao, GD et al. (2012), *Wingspan stent for high-grade symptomatic vertebrobasilar artery atherosclerosis*, in: *CardioVascular and Interventional Radiology*, 35, S. 268–278.

- Liebeskind, DS et al. (2011), *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Investigators. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis*, in: *Neurology*, 69, S. 963–974.
- Lindsay, Kenneth/Bone, Ian (2004), *Neurology and Neurosurgery Illustrated*, Churchill Livingstone.
- Loevblad, KO et al. (1998), *Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 19, S. 1061–1066.
- Lövblad, KO et al. (2000), *Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions*, in: *Neuroradiology*, 42, S. 1275–1278.
- Lylyk, Pedro et al. (2002), *Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenoses and dissections*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 23, S. 430–436.
- Lymann, GH et al. (2007), *Recommendations for venous thrombembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer*, in: *Journal of clinical oncology*, 25, S. 5490–5500.
- Marks, Michael P et al. (2005), *Intracranial angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis:long-term follow-up*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 26, S. 525–530.
- Marks, MP et al. (2006), *Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis:clinical outcome*, in: *Stroke*, 37, S. 1016–1020.
- Marx, SO/Marks, AR (2001), *Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis*, in: *Circulation*, 104, S. 852–855.
- Marzewski, DJ et al. (1982), *Intracranial internal carotid stenosis:long-term prognosis*, in: *Stroke*, 13, S. 821–824.
- Matetzky, S et al. (2004), *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction*, in: *Circulation*, 109, S. 3171–3175.
- Mazighi, M et al. (2006), *Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study*, in: *Neurology*, 66, S. 1187–1191.
- McKenzie, JD et al. (1996), *Preliminary results of intracranial angioplasty for vascular stenosis caused by atherosclerosis and vasculitis*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 17, S. 263–268.
- M.Classen/V.Diehl/K.Kochsiek; W.Berdel/M.Classen/M.Böhm (Hrsg.) (2004), *Innere Medizin*, Urban&Fischer.
- McLean, DR/Eiger, NL (2002), *Stent design: Implications for restenosis*, in: *Rev Cardiovascular Medicine*, 5, S. 16–22.

- Miao, Z et al. (2012), *Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population*, in: *Stroke*, 43, S. 3284–3290.
- Millikan, CH/Siekert, RG/Shick, RM et al. (1955), *Studies in cerebrovascular disease.III. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system*, in: *Mayo Clinic Proceedings*, 30, S. 116–126.
- Mintz, GS et al. (1996), *Intravascular ultrasound Assessment of the Mechanisms and Predictors of Restenosis following Coronary Angioplasty*, in: *Journal of invasive Cardiology*, 8, S. 1–14.
- Mohammadian, R/Pashapour, A/Sharifipour, E et al. (2012), *A comparison of stent implant versus medical treatment for severe intracranial stenosis: a controlled clinical trial*, in: *Cerebrovascular Diseases Extra*, 2, S. 108–120.
- Mohr, JP et al. (2001), *A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke*. in: *N Engl J Med*, 345 Nr. 20, S. 1444–1451.
- Moliterno, DJ et al. (1995), *Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade on activated clotting time during percutaneous transluminal coronary angioplasty or directional atherectomy (the EPIC trial). Evaluation of c7E3 Fab in the prevention of ischemic Complications trial*, in: *American Journal of Cardiology*, 75, S. 559–562.
- Mori, T et al. (1998), *Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 19, S. 1525–1533.
- Mori, Takahisa et al. (2000), *Short term arteriographic and clinical outcome after cerebral angioplasty and stenting for intracranial vertebrobasilar and carotid atherosclerotic occlusive disease*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 21, S. 249–254.
- Morris, PP et al. (1999), *Intracranial deployment of coronary stents for symptomatic atherosclerotic disease*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 20, S. 1688–1694.
- Morrow, DA et al. (2013), *Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke*, in: *Stroke*, 44, S. 691–698.
- Moses, JW et al. (2003), *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*, in: *New England Journal of Medicine*, 349, S. 1315–1323.
- Mummenthaler, Marco/Mattle, Heinrich (2008), *Neurologie*, Georg Thieme Verlag.

- Neumann-Haefelin (2014), *Intrakraniell Stenose: Stent oder konservativ? Die Sicht des Neurologen*, in: *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 15, S. 20–22.
- Ovbiagele, B et al. (2011), *Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke*, in: *The Journal of the American Association*, 306, S. 2137–2144.
- Ovbiagele, B et al (2006), *Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke*, in: *Cerebrovascular Diseases*, 21, S. 260–265.
- Palmaz, JC et al. (1985), *Expandable intraluminal graft: A preliminary study*, in: *Radiology*, 156, S. 73–77.
- Palmaz, Julio C. (1992), *Intravascular stenting: From basic research to clinical application*. in: *Radiology*, 15, S. 279–284.
- Park, DG et al. (2013), *Long-term outcomes of drug-eluting stents in symptomatic intracranial stenosis*, in: *Neurointervention*, 8, S. 9–14.
- Park, Youn-Kwan/Kim, Joo-Han/Chung, Heung-Seob (2002), *Outcome analysis of patients after ligament-sparing microdiscectomy for lumbar disc herniation*. in: *Neurosurg Focus*, 13 Nr. 2, S. E4.
- Peng, H et al. (2011), *Intracranial stenting of subacute symptomatic atherosclerotic Occlusion versus stenosis*, in: *Stroke*, 42, S. 2470–2476.
- Poon, MS/Badimon, JJ/V, Fuster (2002), *Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality*, in: *Lancet*, 359, S. 619–622.
- Powers, WJ et al. (2011), *Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial*, in: *Journal of the American Medical Association*, 306, S. 1983–1992.
- PROGRESS Collaborating Group (2001), *Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack*, in: *Lancet*, 358, S. 1033–1041.
- Purdy, PD et al. (1990), *Angioplasty of an atherosclerotic middle cerebral artery associated with improvement in regional cerebral blood flow*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 11, S. 878–880.
- Qureshi, AI et al. (2000), *Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II-Clinical aspects and recommendations*, in: *Neurosurgery*, 46, S. 1360–1375.
- Qureshi, AI et al. (2005), *Clinical and angiographic results of dilatation procedures for symptomatic intracranial atherosclerotic disease*, in: *Journal of Neuroimaging*, 15, S. 240–249.

- Qureshi, AI et al. (2003), *Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis: a multicenter study*, in: *Neurosurgery*, 52, S. 1033–1039.
- Rasmussen, PA et al. (2000), *Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: an initial experience*, in: *Neurosurgery*, 92, S. 771–778.
- Rochement, Richard du Mesnil de et al. (2004), *Recurrent symptomatic high-grade intracranial stenoses: safety and efficacy of undersized stents-initial experience*, in: *Radiology*, 231, S. 45–49.
- Rochemont, R du Mesnil de et al. (2005), *Langzeitergebnisse nach Behandlung intrakranieller vertebrobasilärer Stenosen mit Stents*, in: *Neuroradiologie*, 178, S. 96–102.
- Rohde, S et al. (2013), *Stent design lowers angiographic but not clinical adverse events in stenting of intracranial stenosis-results of a single-center study with 100 consecutive patients*, in: *International Journal of Stroke*, 8, S. 87–94.
- Rorick, MB/Nichols, FT/Adams, RJ (1994), *Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis*, in: *Stroke*, 25, S. 1931–1934.
- Röther, J et al. (1993), *Magnetic resonance angiography in vertebrobasilar ischemia*, in: *Stroke*, 24, S. 1310–1315.
- Ruygrok, Peter N/Serruys, Patrick W (1996), *Intracoronary stenting: From concept to custom*. in: *Circulation*, 94, S. 882–890.
- Sacco, Ralph L et al. (1994), *Determinants of intracranial atherosclerotic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study (abstract)*, in: *Stroke*, 25, S. 259.
- Sartor, Klaus (1996), *Neuroradiologie*, Georg Thieme Verlag.
- Schnaudigel, S et al. (2008), *New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature*, in: *Stroke*, 39, S. 1911–1919.
- Schuhlen, H et al. (1997), *Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR)*, in: *Circulation*, 95, S. 2015–2021.
- Serruys, Patrick W. et al. (1994), *A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*. in: *New England Journal of Medicine*, 331, S. 489–495.
- Sigwart, U et al. (1987), *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*, in: *New England Journal of Medicine*, 316, S. 701–706.

- Speck, U et al. (2006), *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated ballon-catheter*, in: *New England Journal of Medicine*, 355, S. 2113–2124.
- Spetzler, RF et al. (1987), *Vertebrobasilar insufficiency: Part 1- Microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease*, in: *Neurosurgery*, 66, S. 648–661.
- SSYLVIA study investigators (2004), *Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries: study results*, in: *Stroke*, 35, S. 1388–1392.
- Suh, DC et al. (2008), *Intracranial stenting of severe symptomatic intracranial stenosis: results of 100 consecutive patients*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 29, S. 781–785.
- Sundt, TM Jr et al. (1980), *Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis*, in: *Mayo Clinic Proceedings*, 55, S. 673–680.
- Suwanwela, NC/Chutinetr, A et al (2003), *Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: intracranial versus extracranial*, in: *Neuroepidemiology*, 22, S. 37–40.
- Tarlov, N/Jahan, R/al, Saver JL et (2012), *Treatment of high risk symptomatic intracranial atherosclerosis with ballon mounted coronary stents and Wing-span stents: single center experience over a 10 year period*, in: *Journal of Neurointerventional Surgery*, 4, S. 34–39.
- The Canadian Cooperative Study Group (1978), *A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group*, in: *New England Journal of Medicine*, 299, S. 53–59.
- The Dutch TIA trial Trial Study Group (1991), *A coparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke*, in: *New England Journal of Medicine*, 325, S. 1261–1266.
- The EC/IC Bypass Study Group (1985), *Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke:results of an international randomized trial*, in: *New England Journal of Medicine*, 313, S. 1191–1200.
- The EPIC Investigators (1994), *Use of a Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty*, in: *New England Journal of Medicine*, 330, S. 956–961.
- The ESPRIT Study Group (2006), *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial*, in: *Lancet*, 367, S. 1665–1673.

- The SALT Collaborative Group (1991), *The Swedish Aspirin low-dose Trial (SALT) of 75 mg Aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events*, in: *Lancet*, 338, S. 1345–1349.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators (2006), *High dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*, in: *The New England Journal of Medicine*, 355, S. 549–559.
- The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study Group (1998), *Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis*, in: *Stroke*, 29, S. 1389–1392.
- Thijs, Vincent N./Albers, Gregory W. (2000), *Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy*, in: *Neurology*, 55, S. 490–497.
- Topakian, R/Strasak, AM/Sonnberger, M et al. (2007), *Timing of stenting of symptomatic carotid stenosis is predictive of 30-day outcome*, in: *European Journal of Neurology*, 14, S. 672–678.
- Trepel, Martin (2008), *Neuroanatomie Struktur und Funktion*, Elsevier Urban&Fischer.
- Tuomilehto, J/Rastenyte, D (1999), *Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke*, in: *Journal of Cardiovascular risk*, 6, S. 1955–1964.
- Vaida, Z et al. (2011), *Treatment of intracranial atherosclerotic disease with a balloon-expandable paclitaxel eluting stent: procedural safety, efficacy and mid-term patency*, in: *Clinical Neuroradiology*, 22, S. 227–233.
- Vaida, Z/Schmid, E/Güthe, T et al. (2012), *The modified bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the enterprise stent*, in: *Neurosurgery*, 70, S. 91–101.
- Volk, Emily E/Prayson, Richard A/Perl, John II (1997), *Autopsy findings of fatal complications of posterior cerebral circulatory angioplasty*, in: *Arch Pathology Lab Medicine*, 121, S. 738–740.
- Wang, Y/Johnston, SC/CHANCE Investigators (2010), *Rationale and design of a randomized, double-blind trial comparing the effects of a 3-month clopidogrel-aspirin regimen versus aspirin alone for the treatment of high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular event*, in: *American Heart Journal*, 160, S. 380–386.
- Wang, Y et al. (2013), *Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack*, in: *The New England Journal of Medicine*, 369, S. 11–19.
- Wang, Y et al. (2014), *Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study*, in: *Stroke*, 45, S. 663–669.

- Wechsler, LR et al. (1986), *The prognosis of carotid siphon stenosis*, in: *Stroke*, 17, S. 714–718.
- Wiviott, SD et al. (2007), *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*, in: *New England Journal of Medicine*, 357, S. 2001–2015.
- Wolf, O/Heider, P/Heinz, M et al (2004), *Frequency, clinical significance and course of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy evaluated by serial diffusion weighted imaging*, in: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 27, S. 167–171.
- Wong, KS et al. (2002), *Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke*, in: *Stroke*, 33, S. 532–536.
- Yu, SC et al. (2012), *Angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic stenosis with nitinol stent: factors affecting technical success and patient safety*, in: *Neurosurgery*, 70, S. 104–113.
- Yu, SC et al. (2013), *Learning curve of Wingspan stenting for intracranial atherosclerosis: single-center experience of 95 consecutive patients*, in: *The Journal of the NeurInterventional Surgery*, 6, S. 212–218.
- Zaidat, OO et al. (2008), *The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99stenosis*, in: *Neurology*, 70, S. 1518–1524.
- Zhang, L/Huang, Q/Zhang, Y et al. (2012), *Wingspan stents for the treatment of symptomatic atherosclerotic stenosis in small intracranial vessels: safety and efficacy evaluation*, in: *American Journal of Neuroradiology*, 33, S. 343–347.
- Zhang, L/Huang, Q/Zhang, Y et al. (2013), *A single-center study of Wingspan stents for symptomatic atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery*, in: *Journal of Clinical Neuroscience*, 20, S. 362–366.